ISSN 2218-7332

Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова

Сеченовский вестник

№ 1(19)
2015

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

- УСПЕХИ УРОЛОГИИ И ПАТОФИЗИОЛОГИИ
- МЕЖДИСЦИПЛИНАРНЫЙ ПОДХОД В КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ
- АКТУАЛЬНЫЕ ЗАДАЧИ ХИМИКО-ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ

СЕЧЕНОВСКИЙ ВЕСТНИК

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ
ГБОУ ВПО ПЕРВЫЙ МОСКОВСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ имени И.М. СЕЧЕНОВА МИНЗДРАВА РОССИИ

SCIENTIFIC AND PRACTICAL REVIEWED JOURNAL
SEI HPT THE FIRST SECHENOV MOSCOW STATE MEDICAL UNIVERSITY OF THE MINISTRY OF HEALTH OF RUSSIA

№ 1(19) 2015 г.

«Сеченовский вестник»
НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ
Выходит 4 раза в год

Учредитель
Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации
The First Sechenov Moscow State Medical University of the Ministry of Health of Russian Federation
119991, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

Адрес редакции
119991, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2, здание Научно-исследовательского центра, левое крыло, 12-й этаж, каб. 12-1

Телефон редакции
(495) 609-14-00, доб. 3018

Директор издательства: *Г.В. Кондрашов*
Выпускающий редактор: *И.А. Емелин*
Верстка: *Е.В. Комарова*
Корректор: *И.А. Емелин*

Издатель
Издательство Первого МГМУ им. И.М. Сеченова
119991, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8
Телефон: (495) 609-14-00, доб. 3018

Издается с 2010 г.

Журнал представлен в Федеральной электронной медицинской библиотеке http://www.femb.ru , входит в библиографическую базу данных РИНЦ

Подписной индекс в объединенном каталоге агентства «Пресса России» – 29124

Подписной индекс в каталоге агентства «Роспечать» – 25249

Формат 60x90 1/8. Печ. л. 19.5
Печать цифровая. Тираж 1000 экз.

Подготовлено к печати в Издательстве Первого МГМУ им. И.М. Сеченова 119991, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8

Перепечатка и любое воспроизведение материалов и иллюстраций в электронном виде из журнала «Сеченовский вестник»допускается только с письменного разрешения учредителя и издателя

ISSN 2218-7332

Главный редактор
Editor-in-Chief
П.В. Глыбочко *P.V. Glybochko*

Заместитель главного редактора
Deputy Editor-in-Chief
В.Н. Николенко *V.N. Nikolenko*

Ответственный секретарь
Executive Secretary
Ю.В. Несвижский *Yu.V. Nesvizhsky*

Редакционная коллегия
Editorial Collegium

О.И. Адмакин	O.I. Admakin (Россия)
Е.И. Алексеева	E.I. Alekseeva (Россия)
А.А. Замятнин	A.A. Zamyatnin (Россия)
Н.Н. Камынина	N.N. Kamynina (Россия)
М.А. Кинкулькина	M.A. Kinkulkina (Россия)
И.И. Краснюк	I.I. Krasnyuk (Россия)
Т.М. Литвинова	T.M. Litvinova (Россия)
П.Ф. Литвицкий	P.F. Litvitsky (Россия)
Е.Н. Морозов	E.N. Morozov (Россия)
В.И. Подзолков	V.I. Podzolkov (Россия)
В.А. Решетников	V.A. Reshetnikov (Россия)
А.А. Свистунов	A.A. Svistunov (Россия)
С.В. Смердин	S.V. Smerdin (Россия)
В.В. Фомин	V.V. Fomin (Россия)
И.М. Чиж	I.M. Chizh (Россия)
Е.В. Ших	E.V. Shikh (Россия)

Редакционный совет
Editorial Board

Ю.Г. Аляев	Yu.G. Alyaev (Россия)
А.А. Баранов	A.A. Baranov (Россия)
Г. Барбали	G. Barbagli (Италия)
Ю.Н. Беленков	Yu.N. Belenkov (Россия)
Л.А. Бокерия	L.A. Bokeriya (Россия)
А.И. Вялков	A.I. Vyalkov (Россия)
Э.И. Гальперин	E.I. Galperin (Россия)
С.В. Готье	S.V. Gotje (Россия)
И.И. Дедов	I.I. Dedov (Россия)
И.Н. Денисов	I.N. Denisov (Россия)
Н.А. Мухин	N.A. Mukhin (Россия)
Г.Г. Онищенко	G.G. Onishchenko (Россия)
В.И. Покровский	V.I. Pokrovsky (Россия)
А.В. Решетников	A.V. Reshetnikov (Россия)
Р. Риенмюллер	R. Rienmüller (Австрия)
Х.Э. Санер	H.E. Saner (Швейцария)
В.П. Сергиев	V.P. Sergiev (Россия)
А.Н. Стрижаков	A.N. Strizhakov (Россия)
Г.Т. Сухих	G.T. Sukhikh (Россия)
А.Л. Сыркин	A.L. Syrkin (Россия)
Й.-М. Танген	J.-M. Tangen (Норвегия)
С.К. Терновой	S.K. Ternovoi (Россия)
А.Ф. Черноусов	A.F. Chernousov (Россия)
В.И. Чиссов	V.I. Chissov (Россия)
Б. Эдвин	B. Edwin (Норвегия)
Б. Ян	B. Yang (Китай)
Н.Н. Яхно	N.N. Yakhno (Россия)

СОДЕРЖАНИЕ

№ 1(19) 2015 г.

«УРОЛОГИЯ»
«UROLOGY»

П.В. Глыбочко, Е.Г. Зезеров, Д.В. Бутнару, В.Б. Спиричев, Н.А. Бекетова, Г.К. Барашков, В.А. Варшавский, Ю.Г. Аляев, С.Е. Северин, Е.В. Осипов, О.Г. Переверзева, Е.А. Безруков, А.З. Винаров

ВИТАМИНЫ, КАРОТИНОИДЫ И МИКРОЭЛЕМЕНТЫ В ДИНАМИКЕ ОНКОГЕНЕЗА ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

4

P.V. Glybochko, E.G. Zezerov, D.V. Butnaru, V.B. Spirichev, N.A. Beketova, G.K. Barashkov, V.A. Varshavsky, Yu.G. Alyaev, S.E. Severin, E.V. Osipov, O.G. Pereverzeva, E.A. Bezrukov, A.Z. Vinarov

VITAMINS, CAROTENOIDS AND MICROELEMENTS IN PROSTATE CARCINOGENESIS

Ю.М. Есилевский

ВЛИЯНИЕ ПАРАФАРМАЦЕВТИЧЕСКОГО ПРЕПАРАТА «ВИРИЛИС» НА КРОВОСНАБЖЕНИЕ ПОЛОВЫХ ОРГАНОВ ПРИ ЭРЕКТИЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ И ХРОНИЧЕСКОМ ПРОСТАТИТЕ

20

Yu.M. Esilevsky

THE EFFECT OF PARAPHARMACEUTICAL MEDICINE «VIRILIS» ON BLOOD SUPPLY OF GENITAL IN ERECTILE DYSFUNCTION AND CHRONIC PROSTATITIS

«ДОСТИЖЕНИЯ СОВРЕМЕННОЙ ПАТОФИЗИОЛОГИИ»
«THE ACHIEVEMENTS OF MODERN PATHOPHYSIOLOGY»

В.Н. Сахаров, П.Ф. Литвицкий

МАТЕМАТИЧЕСКОЕ МОДЕЛИРОВАНИЕ ПРОЦЕССА ПЕРЕПРОГРАММИРОВАНИЯ МАКРОФАГОВ ПРИ ВОСПАЛЕНИИ И РЕАЛИЗАЦИИ ИММУННЫХ РЕАКЦИЙ: ПРЕГРАДЫ И ПЕРСПЕКТИВЫ

27

V.N. Sakharov, P.F. Litvitsky

MATHEMATICAL MODELING OF MACROPHAGE REPROGRAMMING DURING INFLAMMATION AND IMMUNITY PROCESSES: OBSTACLES AND OPPORTUNITIES

«КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ»
«CLINICAL RESEARCH»

Ж.А. Каграманова, А.Н. Стрижаков, В.В. Малиновская, В.С. Сускова, Е.Н. Выжлова

ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ НАРУШЕНИЯ ИММУННОЙ СИСТЕМЫ ПРИ ГНОЙНЫХ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ОБРАЗОВАНИЯХ ПРИДАТКОВ МАТКИ

31

J.A. Kagramanova, A.N. Strizhakov, V.V. Malinovskaya, V.S. Suskova, E.N. Vyzhlova

FUNCTIONAL VIOLATIONS OF IMMUNE SYSTEM AT PURULENT INFLAMMATORY FORMATIONS OF THE UTERUS APPENDAGES

Н.А. Кузнецов

О МЕЖДИСЦИПЛИНАРНОМ ПОДХОДЕ К ОПЕРАЦИОННОМУ ПРОГНОЗИРОВАНИЮ

38

N.A. Kuznetsov

TO THE INTERDISCIPLINARY APPROACH IN OPERATIONAL FORECASTING

В.Э. Торбек, С.Л. Кузнецов

РЕТИКУЛЯРНЫЕ ЭПИТЕЛИОЦИТЫ ТИМУСА И РЕГУЛЯТОРНЫЕ Т-ЛИМФОЦИТЫ

45

V.E. Torbek, S.L. Kuznetsov

EPITHELIAL RETICULAR CELLS OF THE THYMUS AND THE REGULATORY T-LYMPHOCYTES

«ОРГАНИЗАЦИЯ ПРЕПОДАВАНИЯ В ВЫСШЕЙ МЕДИЦИНСКОЙ ШКОЛЕ»
«ORGANIZATION OF TEACHING IN HIGHER MEDICAL SCHOOL»

О.Е. Баксанский
БИОИНЖЕНЕРИЯ И БИОИНФОРМАТИКА: КОНВЕРГЕНТНЫЕ ТЕХНОЛОГИИ
50
O.E. Baksansky
BIOENGINEERING AND BIOINFORMATICS: CONVERGENT TECHNOLOGIES

Р.В. Шурупова, Н.Е. Важеевская
И.И. КОСАРЕВ: ЛИЧНОСТЬ УЧЕНОГО И ПЕДАГОГА
56
R.V. Shurupova, N.E. Vazheevskaya
I.I. KOSAREV: THE PERSONALITY OF A SCIENTIST AND EDUCATOR

«ФАРМАКОЛОГИЯ»
«PHARMACOLOGY»

А.И. Хусаинова, Е.Н. Зайцева, А.В. Дубищев, А.В. Куркина
ОБОСНОВАНИЕ ЦЕЛЕСООБРАЗНОСТИ СОЗДАНИЯ НОВОЙ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ ИЗ ЦВЕТКОВ ПИЖМЫ ОБЫКНОВЕННОЙ В РАМКАХ ХИМИКО-ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ
59
A.I. Khusainova, E.N. Zaitseva, A.V. Dubishchev, A.V. Kurkina
SUBSTANTIATION FOR THE DEVELOPMENT OF A NEW DOSAGE FORM FROM TANSY FLOWERS IN CHEMICAL AND PHARMA COLOGICAL STUDIES

МАТЕРИАЛЫ КОНФЕРЕНЦИИ «СОВРЕМЕННЫЕ ТРЕБОВАНИЯ К ЛЕКАРСТВЕННОМУ РАСТИТЕЛЬНОМУ СЫРЬЮ И ЛЕКАРСТВЕННЫМ РАСТИТЕЛЬНЫМ ПРЕПАРАТАМ»
65
MATERIALS OF THE CONFERENCE «THE CONTEMPORARY REQUIREMENTS FOR MEDICINAL PLANT RAW MATERIALS AND PLANT MEDICINES»

УДК 615.356:616–006

П.В. Глыбочко,
д.м.н., профессор, чл.-корр. РАН, ректор Первого МГМУ им. И.М. Сеченова

Е.Г. Зезеров,
д.б.н., врач, академик РАЕН, профессор кафедры биохимии Первого МГМУ им. И.М. Сеченова

Д.В. Бутнару,
к.м.н, врач-уролог клиники урологии Первого МГМУ им. И.М. Сеченова

В.Б. Спиричев,
д.б.н., профессор, заслуженный деятель науки РФ, старший научный сотрудник Научно-исследовательского института питания РАН

Н.А. Бекетова,
к.х.н., старший научный сотрудник Научно-исследовательского института питания РАН

Г.К. Барашков,
профессор, сотрудник Лаборатории диагностики тяжелых металлов Первого МГМУ им. И.М. Сеченова

В.А. Варшавский,
д.м.н., профессор кафедры патологической анатомии Первого МГМУ им. И.М. Сеченова

Ю.Г. Аляев,
д.м.н., профессор, чл.-корр. РАН, заслуженный деятель науки РФ, заведующий кафедрой урологии Первого МГМУ им. И.М. Сеченова

С.Е. Северин,
д.х.н., профессор, чл.-корр. РАН., заведующий кафедрой биохимии Первого МГМУ им. И.М. Сеченова

Е.В. Осипов,
к.б.н., доцент кафедры биохимии Первого МГМУ им. И.М. Сеченова

О.Г. Переверзева,
научный сотрудник Научно-исследовательского института питания РАН

Е.А. Безруков,
д.м.н., профессор кафедры урологии Первого МГМУ им. И.М. Сеченова

А.З. Винаров,
д.м.н., профессор кафедры урологии Первого МГМУ им. И.М. Сеченова

P.V. Glybochko,
MD, corresp. member of Russian Academy of Sciences (RAS), prof., rector of the I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (MSMU)

E.G. Zezerov,
MD, Doctor of biological sciences, academician of Russian Academy of Natural Sciences (RANS), prof. of the chair of biochemistry of the I.M. Sechenov First MSMU

D.V. Butnaru,
PhD, physician of the Urology Clinic of the I.M. Sechenov First MSMU

V.B. Spirichev,
Doctor of biological sciences, prof., honored scientist of Russia, senior research fellow of the Federal State Budgetary Institution «Institute of Nutrition» (FSBIN)

N.A. Beketova,
PhD, senior research fellow of the FSBIN

G.K. Barashkov,
prof. of the Laboratory of Heavy Metal Diagnostics of the I.M. Sechenov First MSMU

V.A. Varshavsky,
MD, prof. of the chair of pathological anatomy of the I.M. Sechenov First MSMU

Yu.G. Alyaev,
MD, corresp. member of RAS, prof., honored scientist of RF, head of the chair of urology of the I.M. Sechenov First MSMU

S.E. Severin,
Doctor of Chemistry, corresp. member of RAS, prof., head of the chair of biochemistry of the I.M. Sechenov First MSMU

E.V. Osipov,
PhD, associate prof. of the chair of biochemistry of the I.M. Sechenov First MSMU

O.G. Pereverzeva,
research fellow of the FSBIN

E.A. Bezrukov,
MD, prof. of the chair of urology of the I.M. Sechenov First MSMU

A.Z. Vinarov,
M.D., prof. of the chair of urology of the I.M. Sechenov First MSMU

ВИТАМИНЫ, КАРОТИНОИДЫ И МИКРОЭЛЕМЕНТЫ В ДИНАМИКЕ ОНКОГЕНЕЗА ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

VITAMINS, CAROTENOIDS AND MICROELEMENTS IN PROSTATE CARCINOGENESIS

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ:
Евгений Гаврилович Зезеров, профессор кафедры биохимии
Адрес: 119991, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2
Телефон: 8 (495) 622–96–73
E-mail: vladzez@yandex.ru
Статья поступила в редакцию: 13.01.2015
Статья принята к печати: 19.02.2015

CONTACT INFORMATION:
Evgeny Gavrilovich Zezerov, prof. of the chair of biochemistry
Address: 8–2 Trubetskaya str., Moscow, 119991
Tel.: 8 (495) 622–96–73
E-mail: vladzez@yandex.ru
The article received: 13.01.2015
The article approved for publication: 19.02.2015

Аннотация. Проблема эпидемиологии и профилактики рака предстательной железы (РПЖ) в течение многих десятилетий остаётся актуальной и нерешённой. Один из аспектов этой проблемы – роль различных пищевых добавок и диеты, различающихся для людей разных регионов. На фоне многочисленных и неоднозначных эпидемиологических и клинических исследований по данной проблеме необходимы дальнейшие клинико-экспериментальные работы, посвящённые изучению роли витаминов, витаминоподобных, биологически активных веществ и микроэлементов на разных этапах инициации и формирования рака простаты. Использован комплекс клинических, гистологических методов обследования урологического больного и методы анализа в крови витаминов и родственных им соединений, а также продуктов перекисного окисления липидов и 21 микроэлемента. Объекты исследования – 115 мужчин-пациентов клиники урологии Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова, из них 95 пациентов с различной онкопатологией простаты и 20 мужчин без выявленных заболеваний этой железы. Доказаны статистически достоверные следующие изменения концентрации исследованных веществ в крови. У больных с РПЖ уменьшено содержание антиоксидантов – ликопина, витамина Е, германия, селена и увеличено содержание прооксидантов – алюминия и диеновых конъюгатов. Для пациентов с простатической интраэпителиальной неоплазией высокой степени (ПИН ВС) доказано уменьшение в крови содержания витамина С, суммарных каротиноидов, германия и селена и увеличение – алюминия и диеновых конъюгатов. При раковом перерождении клеток простаты уровень в крови антиоксидантов (ликопина, каротиноидов, витаминов Е и С, германия, серы, селена) понижен, а для прооксидантов (алюминия и диеновых конъюгатов) повышен. Показанные изменения, связанные с механизмом канцерогенеза железы, зафиксированы уже стадии предрака (ПИН ВС) без дальнейшего их усиления на стадии сформированного рака простаты.

Annotation. Epidemiology and prophylaxis of prostate cancer (CaP) has remained a pressing and challenging issue for many decades. One of its aspects is the role of food additives and diet which differ for people of various regions. Multiple dubious epidemiologic and clinical studies on this issue warrant further clinical and experimental research into the role of vitamins and microelements in different stages of prostate cancer initiation and development. The use of complex clinical and histological evaluation of urologic patients and blood sampling is viewed for vitamins as well as lipid peroxidation products and 21 microelements. The test subjects included 115 male patients of the Urology clinic – 95 patients with different kinds of prostate gland oncopathology and 20 males without prostate pathology. The results have shown a statistically significant deviation of the levels of certain substances in the blood. Patients with CaP had reduced levels of antioxidants (lycopene, vitamin E, germanium, selenium) and increased levels of pro-oxidants (aluminum and conjugated dienes). We have demonstrated that patients with high-grade prostatic intraepithelial neoplasia (HGPIN) have decreased blood levels of vitamin C, total carotenoids, germanium, selenium and increased levels of aluminum and conjugated dienes. Malignant transformation of prostate gland cells is associated with a decreased blood level of antioxidants (lycopene, carotenoids, vitamin E, vitamin C, germanium, sulfur, selenium) and a increased level of pro-oxidants (aluminum and conjugated dienes). The aforementioned changes associated with the mechanism of prostate carcinogenesis are already detected in patients with HGPIN (precancer) with no further progression in patients with developed CaP.

Ключевые слова. Рак предстательной железы, предрак, витамины, каротиноиды и микроэлементы крови

Keywords. Prostate cancer, precancer, vitamins, microelements.

INTRODUCTION

The preventive and therapeutic effect of vitamins, vitamin-like substances, and microelements on prostate cancer (CaP) development has long been a debatable issue. There is a sufficient amount of experimental, epidemiologic, and clinical evidence showing anticancer (mainly preventive) properties of vitamins E (tocopherols), C, D, A (retinol), carotenoids (β-carotene, lycopene) and other substances and their effects on CaP. This data correlates to the influence of dietary habits in various pats of the world on CaP incidence. Thus, a diet rich in different antioxidants (vitamins E, C, A, carotenoids, selenium) and phytoestrogens (isoflavones) that is characteristic of Asian and Mediterranean peoples correlates to a lower CaP incidence than that in Western Europe and the USA [1-3]. Several works and even reviews do not support these findings [4, 5, 6], and if they do they are limited to certain conditions. For instance, vitamin E in smokers or β-carotene in males with low dietary intake of carotene may decrease the risk of CaP development [7].

Several recently published clinico-epidemiological trials of large populations with a follow-up of several (up to 12) years provided even more contradictory conclusions about the effects of various dietary supplements (vitamin E, vitamin C, selenium) on CaP development [6, 8-10]. For instance, a daily allowance of 400 IU of vitamin E (for a follow-up of a minimum of 7 and maximum of 12 years) was found to lead to a 17% increase in prostate cancer incidence among healthy men as compared to the placebo group [9]. Another report of the same (SELECT) trial also showed that vitamin E intake increased the risk of CaP among men with lower baseline selenium status, but had no effect among men with high selenium status [8]. Such an effect produced by vitamin E (tocopherol with three unsaturated bonds) can be explained by its participation in the lipid peroxydation (LPO) of membrane phospholipids, where this vitamin acts as a pro-oxydant, not as an antioxidant. Surprisingly, the authors of the above-mentioned paper found evidence that vitamin E increased the risk of CaP among men with high selenium status, and came to a conclusion

that men should avoid perennial vitamin E and selenium supplementation at doses exceeding recommended dietary intakes. As a matter of fact, biochemists have been studying the interaction between vitamin E and selenium (present in selenocysteine of glutathione peroxidase), as well as their synergistic and dissimilar effects, for a long time. Vitamin E supplementation is known to reduce the need for selenium present in glutathione peroxidase, and in this respect the explanation provided in [8] for the roles of vitamin E and selenium in CaP prevention at the level of LPO appears to be valid.

Some researchers put forward recommendations on the vitamin D supplementation doses in the narrow range associated with cancer prevention, and reported that both high and low vitamin D concentrations were associated with the risk of CaP [10]. The data reported in [10] appear to support our earlier findings: on the level of transcription vitamin D and its derivatives (being steroids) may have uncertain effects on the regulation of proliferation and apoptosis in prostate epithelium [11].

Over the last years (2011-2013) closer attention has been paid to CaP prevention during precancer formation – high-grade prostatic intraepithelial neoplasia (HGPIN) – and its transformation into CaP [12-15]. Various rates of progression of HGPIN into CaP have been reported – 36% within a 3 year-long monitoring period in one case [16]. It has been suggested to employ chemoprevention of CaP, use therapeutic strategies to delay and stop the transformation of HGPIN into CaP or even facilitate regression of HGPIN during these stages of carcinogenesis [16-17]. The use of special selenium compounds (selenomethionine, methylseleninic acid), vitamin E, vitamin D, lycopene, soy isoflavones, polyphenols contained in green tea (some of which are antioxidants), and statins – cholesterol synsthesis inhibitors – has been predicted to be effective [18-20].

However published experimental, clinical, and epidemiologic data concerning this issue also remain dubious thus far. It may be due to the fact that the extent of influence of vitamins, microelements, and other factors on CaP initiation, formation, and development depends on multiple hereditary and other factors which are not usually taken into account when conducting studies of the aforementioned design. The effects of vitamins and their analogues taken in physiological doses are not limited to antioxidant properties. They are able to activate transcription factors and cause other epigenetic changes [4, 21]. In general terms it can be narrowed down to the widely accepted fact of general biochemistry that vitamins and metals act as components of coenzymes and cofactors which in turn enter the composition of many enzymes – complex proteins. Apart from that, in the majority of the above-mentioned epidemiologic and clinical studies the administration of additives – vitamins, minerals, and other substances – is not followed by monitoring of their concentrations in the body (in the blood, biopsy samples or tissue samples obtained during surgery). Some studies include blood sampling for assessment of serum levels of vitamins and vitamin-like substances which allows gaining insight into anticarcinogenic effects of these antioxidants [10, 22-25].

One more drawback of the analyzed works should be noted. They mainly state the incidence of CaP and its change with food additive use and diet, lacking the analysis of vitamin and metal concentration in the blood as mentioned above. In such cases the study is limited to formed CaP, usually localized CaP; it is seldom that research focuses on the influence of vitamins on untreated CaP progression [5]. We did not find any published papers in with to study changes in the content in the body (blood) of vitamins, vitamin-like substances, and microelements on prostate cancer initiation and progression. However, as we carried out our project at the Sechenov First Moscow State Medical University, we had at our disposal all the state-of-the-art laboratory facilities and equipment one would need to conduct a model study of prostate carcinogenesis and analyze clinical, urological, biochemical, and histological data obtained from healthy test subjects and patients with benign prostatic hyperplasia (BPH), low-grade prostatic intraepithelial neoplasia (LGPIN), HGPIN (i.e. precancer), and CaP.

The research project was divided into several cycles and focused on vitamins, vitamin-like substances, and microelements with conditional simulation of prostate carcinogenesis and evaluation of the aforementioned substance levels in the blood. Some of the results were published earlier as short reports [26-31].

MATERIALS AND METHODS

Before their blood levels of vitamins and microelements were measured, participants underwent a clinical and laboratory examination that involved prostate biopsy. Following that, they were divided on the basis of the results obtained (primarily, on the basis of the histological analysis of the prostate biopsy specimens) into groups depending on the marked morphological changes in patients, i.e. signs of CaP, or HGPIN (precancer), or LGPIN. Most patients also had other (secondary) types of morphological changes in the prostate that are mentioned in the tables below. For the second research cycle a control group was formed.

The described division of patients into groups according to their prostate biopsy results is further substantiated by our findings that show varying blood levels of certain substances in these groups: starting with group 4 (control group) and moving on to group 3 (LGPIN), then to group 2 (HGPIN), and finally to group 1 (CaP), we observed higher levels of PSA and aluminum, yet lower levels of lycopene and germanium (see tables describing the second research cycle). Lycopene levels decrease more than twice, whereas aluminum levels increase 10 to 15 times. We believe that these biochemical data indirectly confirm sufficient methodological level our histology laboratory.

The first research cycle was conducted during winter and spring on 21 patients with prostate pathology and did not include a control group of healthy test subjects. The normal concentration ranges of serum levels of vitamins and carotenoids in healthy individuals recommended by the Scientific Research Institute of Nutrition were considered normal concentration ranges for this study [32].

The second more thorough research cycle was conducted one year later during winter, spring, and summer on 94 males, residents of the Moscow region. The test subjects were divided into 4 groups following their clinical and laboratory examination. All the patients underwent simultaneous evaluation of microelements levels in the blood.

Patient groups:

1. 1st group (26 patients) – CaP as the main clinical and histological diagnosis in some cases associated with PIN, BPH, and chronic prostatitis (CP).

2. 2nd group (26 patients) diagnosed with HGPIN (precancer) in some cases associated with LGPIN, BPH, and CP.

3. 3rd group (22 patients) – LGPIN, BPH, CP or their combination based on histological examination. This group may be considered as a "symbolical control group" for the previous two.

All these males (aged 35 to 81 years, mean – 64 years) underwent biopsy or transurethral resection of the prostate (TURP) followed by histological examination of the biopsy specimens.

4. 4th (control) group consisted of 20 younger males (aged 25 to 63 years, mean – 43 years) admitted to the Urology clinic for examination or treatment of other urological pathologies (urolithiasis, hydronephrosis, chronic pyelonephritis). No significant prostate pathology was detected in these patients. The group included healthy volunteers as well as official Urology clinic patients.

Exclusion criteria were tumors of other organs and additional intake of other multivitamins, 5α-reductase inhibitors, male sex hormones or their analogues, antiandrogens, and gonadotropin-releasing hormone agonists (gonadoliberin agonists).

All the patients underwent standard complex diagnostic evaluation including complete blood count, biochemical assay, total PSA level assessment, urinalysis, three-glass test, uroflowmetry, digital rectal examination (DRE), and transrectal ultrasound imaging of the prostate (TRUS) followed by PSA density (PSAD) calculation. In some cases an additional examination – dynamic magnetic resonance prostatovesiculography (DMRP) – was performed. Depending on the results of prostate cancer screening (PSA level, PSAD, as well as DRE, TRUS, and DMRP results) the patients underwent transrectal ultrasound-guided multiple (8 to 12 sites) needle prostate biopsies from standard sites and also sites where CaP foci were suspected on TRUS (hypoechoic areas), and DMRP. Biopsies were taken using a "B&K 3535" (BK-Medical) diagnostic ultrasound system with a 6558/T/S bi-plane sector mechanical rectal probe operating at a frequency of 7.5 MHz. Apart from biopsy samples, tissues obtained during TURP were also used.

The histological examination of prostate biopsy specimens and tissues obtained during TURP included standard tissue processing (paraffin wax embedding), 4 μm section preparation followed by hematoxylin and eosin, pickrofuchsin staining. In complicated cases an immunohistochemical analysis using Dako antibodies to prostate-specific antigen (PSA) and to Dako p63 protein was performed. p63, which is a p53 tumor suppressor homolog, is being constantly secreted by the basal layer cells of the prostate epithelium, and it is frequently used in difficult cases to distinguish between CaP and PIN [14]. Universal criteria and the Gleason grading system were used for CaP evaluation. Criteria for differentiation between CaP, PIN, BPH and CP were also used [33-35]. We consider it necessary to emphasize that precise differentiation between HGPIN and LGPIN was conducted in accordance with histological criteria developed by Bostwick DG, Brawer MK (1987) modified by Joniau S et al. 2006 [14] or other researchers [35].

The concentrations of the studied substances (vitamins, carotenoids, lipid peroxidation products) were assessed (using a standard protocol) by a group of experienced researchers working at the Scientific Research Institute of Nutrition, who co-authored this article. The blood was drawn in the medical facility into blood collection tubes containing separator gel without filler (additives). The test tubes were then centrifuged for 10 min at 1500 RPM. The obtained serum was cooled and delivered to the laboratory within one hour. Vitamin C concentration was visually identified in fresh serum with the help of visual titration with Tillman's reagent [32]. The serum for assessment of vitamin A, vitamin E, and carotenoids was stored at -20°C for no longer than one month. Lipid peroxidation products – conjugated dienes– were detected spectrophotometrically. Malonic dialdehyde was detected with the help of thiobarbiturate assay [32]. Concentrations of fat-soluble vitamin A (retinol), vitamin E (tocopherols), and carotenoids were determined using high-performance liquid chromatography (HPLC) according to the described method [36] with some changes.

Briefly, 200 μL of serum was treated immediately after obtaining with antioxidant butylated hydroxytoluene (BHT) and 200 μL of methanol was added; the mixture was shaken in a vortex mixer for 30 s and 200 μL of *n*-hexane was added. The tube was shaken for 20 min and centrifuged at 3000 rpm for 10 min. 120 μL of the hexane extract was evaporated under nitrogen to remove the solvent. The residue was redissolved in 20 μL of dichloromethane and 100 μL of acetonitrile-methanol (1:1, v/v) was added. 50 μL of this sample solution was analyzed with HPLC, using column (150 x 4.6 mm, i.d.) with Nucleosil 100-5 C18 (Macherey-NAGEL

GmbH & Co. KG, Germany); 880-PU pump (Jasco, Japan); eluent: acetonitrile-methanol-dichloromethane (50:45:5, v/v/v), at a flow-rate of 0,7 mL·min^{-1}. We used two sequentially connected detectors (Jasco, Japan): a 870-UV spectrophotometer at 450 nm for determination of the carotenoids and an 821-FP fluorescence spectrophotometer with a programmable variable wavelength : initial λ_{ex} 325 nm, λ_{em} 480 nm – for the assay of retinol; after 5 min of the run the λ_{ex} was changed to 295 nm and λ_{em} was changed to 330 nm for γ- and α-tocopherols. The recoveries were: retinol – 93%, and tocopherols – 96 %, lycopene – 104 %, β-carotene – 102%. The measurements of fat-soluble vitamins and carotenoids were performed in triplicate. All reagents were purchased from Sigma Chemical Co.

The analysis of chemical elements was performed by one of the authors of this article (Barashkov G.K.), who has a vast experience in the field [37]. Freshly drawn venous blood (1 mL) for assessment of 21 chemical elements was put into a plastic test tube with 200 units of Na-heparin and stored at -20°C. Na-heparin level was taken into account during further calculation. Once the necessary amount of samples (no less than 10) was accumulated, the material underwent analysis [37]. The samples were transferred into teflon crucibles containing a mixture of 1 mL of concentrated nitric acid ("high purity") and 3 mL of 37% hydrogen peroxide. The mixture was burned in steam table (marmite) for 2 h. After that 5 mL of 5% nitric acid was added to the breakdown product which was analyzed. Microelements were analyzed using ICP-OES 'Optima-3000' atomic emission spectrometer produced by the PerkinElmer Company. When this type of spectrometer is used, blank readings (used for detection of possible traces of metals in vials and reagents) are being automatically subtracted from sample readings. Thus, such traces (if present) could not invalidate the sample results. When preparing vials and choosing reagents, we followed the guidelines listed in the spectrometer manual.

The statistical analysis was performed according to the statistical guidelines for biological studies accepted in Russia and published by the Russian Academy of Sciences, the Russian Academy of Medical Sciences, and the Belarusian "High School" [38-41]. ([40] was co-authored by one of the authors of the present article.) All of the mentioned Russian guidelines agree well with those developed in other countries and do not contradict them.

The main reason why we used statistics in our research was to find out whether there were any differences between each of the 30 blood levels of substances studied in the four groups of urological patients. Given a large amount of the available data, we did not intend to use statistical techniques for anything else. In our work, we used Student's t-test (comparison of the mean values of two independent samples) as the main method to identify statistically-significant differences between the arithmetic mean values, which characterize the blood concentrations of one specific substance between patients of each of the four groups. This test can be used when dealing with both large and small sample sizes (usually more than 20 variants), and when the number of variants is different in different groups [38,39,41]. According to I.P. Ashmarin, A.A. Vorobyov [39], and V.Yu. Urbach [38], when the number of variants in each group exceeds 20, this test "may be used to carry out final statistical processing" [39, p. 32]. With 20 variants in each group, the number of the degrees of freedom will be f=20+20-2=38, which corresponds to the critical values of t=2,02 (when the probability of error is p<0,05), and t=2,70 (when p<0,01). The critical values of t are shown in the tables included into some guidelines on statistical analysis |38, 39, 41|. One can compare the application of Student's t-test to this pair of mean values with the critical values of t listed in the tables, so as to be able to make a conclusion.

This test has been widely used for decades in scientific researches of the Russia and in research projects implemented across the world.

RESULTS AND DISCUSSION

VITAMINS AND CAROTENOIDS

Tables 1-3 show the results of complex evaluation of patients of the first research cycle. The tables contain individual results of histological examination of prostate biopsy samples, age, as well as levels of total PSA, vitamins, and carotenoids in the blood of each patient.

Table 1 shows the results of 7 patients diagnosed with CaP based on histological examination. The Gleason score was 4 for all patients with well-differentiated CaP, 5 – with moderately differentiated CaP, and 8 – for one patient with poorly differentiated CaP. In all 7 patients with CaP (tab. 1) the concentration of vitamin A and vitamin E was not significantly different from standard values for a healthy Russian citizen [32] despite the research cycle taking place in winter and spring. Six of seven patients with CaP had lower levels of lycopene, β-carotene, and total carotenoids. Lycopene was significantly lower in four patients with well-differentiated CaP, and to a lesser extent in one patient with moderately differentiated CaP. One patient with poorly differentiated CaP (Gleason score – 8, total PSA – 100 ng/mL) did not show such a difference in micronutrient levels. Vitamin C concentration was decreased in all test subjects except for one 64-years-old patient.

The same pattern was observed in the HGPIN group (5 patients, tab. 2) – in all patients with HGPIN associated with BPH and in two patients with HGPIN associated with BPH and CP. Total carotenoid levels were decreased in 4 of 5 patients, and all five patients showed especially low lycopene concentration in the blood and percent of total carotenoids. The difference in β-carotene levels followed a less rigid pattern. No difference in vita-

min A and vitamin E was observed. It is worthy of note that one 66-years-old patient (HGPIN + BPH) with total PSA level of 5,2 ng/mL had a significantly high β-carotene concentration in the blood; total carotenoids, vitamin A, and vitamin E were close to the upper limit of the normal range. Vitamin C was insignificantly decreased in two of three patients who had undergone vitamin C level assessment.

The third group (tab. 3) – in contrast to the previous two – included nine patients who had neither cancer (tab. 1), nor premalignant lesions in the prostate (tab. 2). Therefore it can be considered as a "symbolical control group". Of nine test subjects only three patients with BPH + LGPIN had moderately lower total carotenoid and lycopene serum levels. Thus, in this "symbolical control group" changes in carotenoid concentrations are absent or mild. However, similar to the previous groups, the level of vitamin C was decreased in 5 of 7 examined patients.

In all three groups no patterns or significant changes in vitamin A and E concentrations in the blood were observed.

Tables 4 and 6 show the results of the second research cycle which included 94 males divided into the 4 aforementioned groups. The test procedures at this stage were the same as those during the first research cycle, yet in tables 4 and 6 we opted not to list all the parameters for each patient. Table 5 shows the statistical data on vitamins, LPO, and PSA, so as to assess the validity of the values showing differences among the patients from different groups.

Total PSA level in the blood serum was normal in group 4, and above 4 ng/mL in group 3 (LGPIN, BPH) and group 2 (HGPIN) ($p<0.01$). In CaP (group 1) the mean PSA concentration was maximal (16,9 ng/mL), however, there was no statistically significant difference in this parameter between CaP and HGPIN (10,4 ng/mL) groups. There are special aspects concerning the biochemical analysis results in the control groups that are worthy of note. The control group (group 4) consisting of healthy younger males with no detected prostate gland pathology and with normal PSA levels was characterized by low contents of lycopene (in 90% of cases), β-carotene (in 90% of cases), and total carotenoids (in 90% of cases) compared to normal ranges for citizens of the Russian Federation receiving adequate nutrition and recommended by the Scientific Research Institute of Nutrition [32]. This difference was statistically significant ($p<0.01$) according to the sign test [38-41]. Discussing the reasons for such findings is not among our goals, however it can be noted that the second research cycle was conducted from December to June. The other "symbolical control group" (group 3) consisted of older males with benign prostate pathology (LGPIN and/or BPH and/or CP) and with slightly elevated total PSA level within the «gray zone» (4-10 ng/mL) but no signs of prostate carcinogenesis. Their age matched the age of the patients in the other two groups (group 1 and 2). This "symbolical control group" (group 3) was also characterized by lycopene, β-carotene, and total carotenoids deficiency. However there were differences between control groups 3 and 4: younger males (group 4) had more marked β-carotene deficiency than group 3 older males. 18 of 20 group 4 males had decreased β-carotene levels ($p>0.05$ according to the Student's t-test, and $p<0.01$ according to the sign test), and 19 of 20 group 4 males had lower total carotenoid levels ($p<0.05$ according to the Student's t-test, and $p<0.01$ according to the sign test [38-41]) which might have been due to the difference in lifestyle and diet. Similar differences between the control groups in terms of microelements concentration in the blood will be discussed later. The concentration of selenium, germanium, and silicon were statistically significantly different in groups 3 and 4 (tab. 7).

Similar to the first research cycle, no statistically significant difference in vitamin A serum levels was found in all four examined groups. We only observed a slight decrease in vitamin A concentration in patients with CaP compared to other test subjects. Vitamin E (antioxidant) concentration was statistically significantly lower in patients with CaP in comparison to the control group 3 ($p<0.05$) (tab. 4 and 5).

At the same time the concentration of water soluble vitamin C (antioxidant) was lower in groups 1, 2, and 3, i.e. in patients with CaP, HGPIN, LGPIN + BPH + CP. This deficiency was statistically significant ($p<0.05$) in patients with HGPIN (fig.1, tab. 4 and 5).

LPO products are markers of intensity of peroxidation processes which may facilitate carcinogenesis. The obtained results show that increased levels of primary LPO products – conjugated dienes – were characteristic of the same three groups of patients (groups 1, 2, and 3) that had lower vitamin C levels. Elevated levels of conjugated dienes in patients with CaP, HGPIN, and benign prostate pathology (group 3) (tab. 4 and 5) were statistically significant ($p<0.01$) in comparison to control group 4. No difference in another LPO product – malonic dialdehyde – level was observed. It should be noted that this dialdehyde is a late product of oxidative degradation of unsaturated fatty acids.

Lycopene level evaluation is an essential procedure for certain studies indicate its role in CaP prevention. Lycopene is an active antioxidant that neutralizes reactive oxygen species (singlet oxygen) and free radicals. It possesses anticarcinogenic, antiatherogenic, and antimutagenic properties. Lycopene is an acyclic carotenoid (not a provitamin A), and its trans-form is contained in tomatoes and to a lesser extent in watermelons, apricots, and pink grapefruit. During heating of tomatoes the trans-isomer transforms into the cis- isomer, which absorption in the digestive tract is facilitated by the presence of fats [22, 42].

Both control groups had similar concentration of lycopene in the blood which was about 2 times lower than

the lower limit of the normal range for Russian citizens [32]. Lycopene deficiency was more marked in patients with HGPIN and even more so in patients with CaP ($p<0.05$) (fig. 2, tab. 4 and 5).

The results of the second research cycle regarding lycopene, vitamins C, A, and E corresponded well to the data obtained during the first research cycle. Other carotenoids with antioxidant properties – as mentioned earlier – were more decreased in younger males of group 4. Therefore, in this case this group could not be regarded as control for the patients of groups 1, 2, and 3. Compared to the "symbolical control group" (group 3), level of total carotenoids was somewhat smaller in patients with CaP ($p>0.05$), and statistically significantly decreased in patients with HGPIN ($p<0.05$). No difference in β-carotene level between all four groups was observed.

MICROELEMENTS

The choice of elements analyzed in our study was based on our previous experiences in the field of bioinorganic substances research [37]. However, our major consideration was searching for new data, as we had not found any literature on previous studies wherein blood concentrations of different microelements would have been measured in patients with different types of urological pathology. The general results of the analysis of 21 chemical elements in the blood are shown in table 6. Statistically significant differences according to Student's t-test [38-40] were observed in aluminum, germanium, sulfur, selenium, and some other elements (tab.6 and 7).

Aluminum. Aluminum concentration in the first group (CaP) was over 10 times more than in control group 4. The difference was statistically significant ($p<0.01$). Aluminum concentration was higher in group 2 (HGPIN) than in group 1. However, this difference was not statistically significant ($p>0.05$). Aluminum concentration in group 2 (HGPIN) was statistically significantly higher than in control group 3 ($p<0.05$) and control group 4 ($p<0.01$). Aluminum level in patients with precancer (HGPIN) was three times higher than in patients with BPH (group 3) and 15 times higher than in control group 4. The difference in aluminum concentration between the third and fourth control groups was not statistically significant, although the level was higher in the third group (fig. 4, tab. 6 and 7).

Thus, aluminum concentration in the blood was 15 times higher in HGPIN and 10 times higher in CaP.

A high concentration of aluminum is known to possess pro-oxidant properties: it activates LPO of phospholipids and damages membranes of hepatocytes [43], modeled membranes [44] and membranes of the nervous tissue facilitating neurodegeneration in Parkinson's disease and Alzheimer's disease thus impairing memory [45,46]. Aluminum is also capable of accumulation in rat erythrocytes which intensifies LPO and causes hemolysis [47]. Aluminum is believed to have several mechanisms of toxicity: it increases the formation of reactive oxygen species induced by reduced Fe^{2+} ions [43-48] and inhibits the activity of a number of enzymes involved in antioxidant defense by directly influencing the enzyme molecules or their synthesis (it competes with magnesium as an enzymatic cofactor [49]) and by suppressing the antioxidant effects of flavonoids [43]. Normal and excessive aluminum concentration in the body results from intake from water, food (vegetables, rice, wheat, etc.), dust-filled air, drugs and damaged aluminum dishware, as well as from deodorants and cosmetic substances. The routes of entry through which aluminum gains access into the human body are gastrointestinal tract, lungs, and skin. Excessive toxic aluminum is accumulated in the liver, bones and brain. At the same time aluminum as a metal is essential for the development of the intercellular matrix, connective tissue of the skeletal bone and cartilage as well as for iron metabolism regulation. The main (and, possibly, the only) source of aluminum for all living organisms is soil [37].

The obtained results are one of the first to show that aluminum is involved in prostate carcinogenesis.

Germanium. The highest concentration of germanium was observed in control group 4, the lowest – in cancer and precancer groups (groups 1 and 2). Germanium level was statistically significantly lower in group 1 than in group 4 ($p<0.01$), as well as in group 2 ($p<0.01$) and group 3 ($p<0.05$) in comparison to group 4. Germanium concentration was slightly lower in patients with precancer (HGPIN) than with CaP, however, the difference was not statistically significant ($p>0.05$). The difference between group 2 and group 3 was also not statistically significant.

Taking into consideration the aforementioned results we can observe the following pattern: germanium concentration was higher in control groups 3 and 4, and statistically significantly lower in prostate cancer and precancer ($p<0.01$).

Germanium is well-known to possess multiple biological properties: antioxidant, anticarcinogenic, radioprotector, and immunostimulant. Entering the human body primarily with food (garlic, fish, tomatoes, beans, cepes etc.), it is exposed to bacterial enzymes in the digestive tract and transforms into organic metalloid, similar to some other microelements [50]. Several drugs have been developed [51-53] – one of them being bis-carboxyethyl germanium sesquioxide (Ge 132) – which use is recommended in patients with various diseases, including pathologies involving free radical damage. Germanium, germanium dioxide, and its various organic forms with anticarcinogenic and antioxidant properties stimulate main enzymes involved in the antioxidant defense in the tissues, decrease the quantity of free radicals, and inhibit LPO [51-54]. For example, Ge 132 blocks LPO in mouse liver by activating antioxidant enzymes – superoxide dismutase and catalase [55]. Precancerous lesions of rat oral cavity induced by methylnitrosoguanidine undergo regression during combined therapy with Ge 132 and selenium yeast [56].

Table 1.

Examination results of patients with CaP (1st cycle)

Age, years	Parameters	Concentration in the blood								
		Total PSA – ng/mL	Vit.C, mg/dL	Vit.A, µg/dL	Vit.E, mg/dL	Lycopene, µg/dL	β-carotene, µg/dL	Total carotenoids µg/dL	% of total carotenoids	
									lycopene	β-carotene
64	CaP, well-differentiated	9.8	1.10	56.0	0.75	6.2	12.3	60.1	10	20
67	CaP, well-differentiated	19.0	-	63.2	1.48	14.1	14.8	76.7	18	19
77	CaP, well-differentiated	100,0	0.49	48.4	1.68	1.8	10.0	23.9	8	42
75	CaP, well-differentiated	8.1	0.44	72.4	1.11	8.2	16.3	49.6	16	32
73	CaP, well-differentiated	15.5	0.60	57.9	0.73	0.5	5.3	17.9	3	30
66	CaP, moderately differentiated	7.1	0.39	61.6	0.98	12.1	12.0	42.8	28	28
68	CaP, poorly differentiated	100,0	0.25	52.2	0.93	27.8	22.1	85.3	33	26
	Normal values	⩽4*	⩾0.7	30-80	0.8-1.5	22.0-35.0	20-40	80-230	19	20

Note. In foreign countries normal PSA levels are age-specific: 40 to 49 years – 2.5; 50 to 59 years – 3.5; 60 to 69 years – 4.5; 70 years and older – 6.5 ng/mL [52]

Table 2.

Examination results of patients diagnosed with HGPIN based on histological examination (1st cycle)

Age, years	Parameters	Concentration in the blood								
		Total PSA – ng/mL	Vit.C, mg/dL	Vit.A, µg/dL	Vit.E, mg/dL	Lycopene, µg/dL	β-carotene, µg/dL	Total carotenoids µg/dL	% of total carotenoids	
									lycopene	β-carotene
77	HGPIN + BPH + CP	13.0	0.63	50.5	1.00	1.1	16.2	53.7	2	30
63	HGPIN + BPH + CP	19.8	0.60	82.4	1.92	3.0	48.7	77.1	4	63
63	HGPIN + BPH	6.8	1.02	82.2	1.40	2.9	16.2	31.5	9	51
63	HGPIN + BPH	4.0	-	60.3	0.99	2.9	7.6	30.9	9	25
66	HGPIN + BPH	5.2	-	80.6	1.36	8.1	112.1	212.5	4	52
	Normal values	⩽4	⩾0.7	30-80	0.8-1.5	22.0-35.0	20-40	80-230	19	20

Table 3.

Examination results of patients with BPH based on histological examination including cases of BPH associated with LGPIN and/or CP (1st cycle)

Age, years	Parameters	Concentration in the blood								
		Total PSA – ng/mL	Vit.C, mg/dL	Vit.A, μg/dL	Vit.E, mg/dL	Lycopene, μg/dL	β-carotene, μg/dL	Total carotenoids μg/dL	% of total carotenoids	
									lycopene	β-carotene
60	BPH+LGPIN+CP	14.7	0.63	64.0	1.37	6.1	17.2	51.5	12	33
72	BPH+LGPIN+CP	6.0	0.46	63.2	1.17	8.9	22.6	54.6	16	42
51		2.2	1.34	57.3	1.08	6.8	15.1	68.3	10	22
65	BPH+CP	BPH+LGPIN 26.4	-	73.0	1.27	13.8	24.0	72.1	19	33
62	BPH+CP	11.7	0.21	67.4	1.21	28.3	12.9	55.6	50	23
66	BPH+CP	7.7	0.32	51.3	0.67	16.5	165.9	220.8	7	75
77	BPH+CP	11.2	0.77	63.5	1.08	36.6	76.7	181.5	20	43
75	BPH	15.2	0.14	49.6	0.99	7.5	16.4	61.4	12	27
54	BPH	5.6	-	78.7	0.99	13.0	9.9	41.6	31	24
	Normal values	⩽4	⩾0.7	30-80	0.8-1.5	22.0-35.0	20-40	80-230	19	20

Table 4.

Concentration of vitamins, carotenoids, and lipid peroxidation products in patients with various prostate pathologies and morphological changes of the prostate gland

N – number of patients in a group, X – mean value, σx^{-} – standard error of mean (mean error)

Parameters. Normal values are given in parentheses	Patient groups							
	Group 1 CaP		Group 2 HGPIN		Group 3 LGPIN, BPH, CP		Group 4 Control	
	$X \pm \sigma x^{-}$	N	$X \pm \sigma x^{-}$	N	$X \pm \sigma x^{-}$	N	$X \pm \sigma x^{-}$	N
Vitamin A μg/dL (30-80)	60.4±3.1	26	66,9±3.8	26	65.4±3.1	22	68.2±3.8	20
Vitamin E mg/dL (0.8-1.5)	1.13±0.06	25	1.25±0.10	26	1.36±0.09	23	1.20±0.10	20
Lycopene μg/dL (22-35)	+)	25	+)	25	10.57±2.10	23	11.91±2.68	20
	5.16±0.82		6.87±1.12					
β-carotene μg/dL (20-40)	17.2±3.0	26	12.6±1.4	26	17.2±3.2	23	10.9±1.5	20
Total carotenoids μg/dL (80-230)	53.0±6.0	26	+)	25	+)	21	45.0±5.5	20
			44.8±4.5		65.3±8.4			
Vitamin C mg/dL (⩾0.7)	0.560±0.069	26	0.475±0.052	26	0.542±0.081	23	0.700±0.090	20
conjugated dienes units of optical density	0.159±0.006	23	0.155±0.005	25	0.161±0.005	21	0.122±0.009	19
Malonic dialdehyde nmole/mL	7.03±0.22	23	7.01±0.22	26	7.90±0.40	21	7.61±0.32	19
Total PSA ng/mL	16,9 ± 4,0	26	10,4 ± 1,4	26	6,3 ± 1,0	23	1,4 ± 0,4	20

Note. In cases marked with a « +)» symbol in accordance with "The rule of excluding the so-called outlying cases" (by V.I. Romanovsky for a probability of 99%) [32], one variant was excluded

Table 5.

t-values (Student's t-test) obtained as a result of pairwise comparison of concentrations of each component between various groups of patients (groups 1-4)

	Compared patient groups					
Parameters	1-2	1-3	1-4	2-3	2-4	3-4
Vitamin A	1.33	1.14	1.59	0.31	0.24	0.57
Vitamin E	1.03	2.13	0.60	0.82	0.35	1.19
Lycopene	1.23	2.40	2.41	1.55	1.73	0.39
β-carotene	1.39	0	1.88	1.32	0.83	1.78
Total carotenoids	1.09	1.19	0.98	2.15	0.03	2.03
Vitamin C	0.98	0.17	1.23	0.69	2.17	1.31
Conjugated dienes	0.51	0.26	3.42	0.84	3.23	3.82
Malonic dialdehyde	0.06	1.89	1.49	1.93	1.53	0.57
Total PSA	1,53	2,57	3,85	2,38	6,16	4,54

Note. Statistically significant differences (in bold) with the number of degrees of freedom being $N_a+N_b-2=50$ (40): $t > 2.01$ (2.02) corresponds to $p<0.05$; $t >2.68$ (2.70) corresponds to $p<0.01$ [31]

Table 6.

Concentration of chemical elements in the blood (μg/mL) in various prostate pathologies and morphological changes of the prostate gland. N – number of patients in a group, X – mean value, $\sigma\bar{x}$ – standard error of mean (mean error)

Chemical element	Group №1 CaP		Group №2 HGPIN		Group №3 LGPIN,BPH,CP		Group №4 CONTROL	
	$X \pm \sigma\bar{x}$	N	$X \pm \sigma\bar{x}$	N	$X \pm \sigma\bar{x}$	N	$X \pm \sigma\bar{x}$	N
Se x 10^{-}I	1.20±0.09	26	1.20±0.05	25	1.70±0.05	21	1.11±0.08	20
Ca	48.1±1.84	26	49.7±2.65	25	52.8±3.29	21	52.9±3.67	20
Pb x 10^{-2}	4.61±0.80	26	5.17±0.82	25	4.30±1.03	21	3.52±0.89	20
S	332±9	26	316±11	25	352±30	21	357±10	20
Cu x 10^{-1}	4.54±0.36	26	4.04±0.33	25	4.55±0.37	21	4.61±0.33	20
Fe	264±9	26	251±6	25	265±8	21	273±9	20
Si x 10^{-1}	7.32±3.20	26	5.75±1.73	25	2.94±1.29	21	9.30±2.02	20
Sr x 10^{-3}	6.97±2.39	26	7.08±5.80	25	6.55±1.60	21	4.70±1.38	20
Co x 10^{-3}	1.99±0.95	26	1.02±0.16	25	1.16±0.14	21	1.14±0.20	20
Al x 10^{-2}	1.16±0.32	26	1.65±0.39	25	0.56±0.29	21	0.11±0.02	20
Mo x 10^{-}4	12.17±5.5	26	7.30±2.70	25	4.13±0.40	21	4.73±0.37	20
Mn x 10^{-}4	3.75±0.76	26	12.25±6.76	25	1.92±0.62	21	2.88±1.37	20
Ba x 10^{-}4	0.81±0.25	26	2.50±1.70	25	1.48±0.75	21	0.16±0.05	20
Cr x 10^{-}6	5±2	26	5±1	25	3±1	21	3±1	20
Ge x 10^{-3}	2.80±0.17	26	2.60±0.16	25	2.91±0.14	21	3.53±0.20	20
K	833±43	26	732±26	25	798±20	21	849±31	20
Na	1421±61	26	1345±74	25	1402±58	21	1395±71	20
Li x 10^{-}4	5.61±1.45	26	4.94±0.76	25	7.38±2.93	21	3.88±1.27	20
Ti x 10^{-2}	2.77±1.41	26	3.31±1.78	21	9.34±6.68	21	0.34±0.11	20
P	113±6	26	108±6	25	111±4	21	122±4	20
Zn	3.68±0.19	26	3.77±0.20	25	3.55±0.16	21	4.06±0.36	20

Table 7.

t-values (Student's t-test) obtained as a result of pairwise comparison of concentrations of each component between various groups of patients (groups 1-4)

Chemical element	Compared patient groups					
	1-2	1-3	1-4	2-3	2-4	3-4
Se	0	**4.85**	0.74	**7.07**	0.95	**6.25**
Ca	0.49	1.24	1.16	0.73	0.70	0.02
Pb	0.48	0.23	0.91	0.66	1.36	0.57
S	1.11	0.63	1.83	1.12	**2.76**	0.15
Cu	1.02	0.02	0.14	1.02	1.22	0.12
Fe	1.20	0.08	0.70	1.40	**2.03**	0.66
Si	0.43	1.26	0.52	1.30	1.33	**2.65**
Sr	0.02	0.14	0.82	0.08	0.39	0.87
Co	1.00	0.86	0.87	0.65	0.46	0.08
Al	0.97	1.38	**3.27**	**2.24**	**3.94**	1.54
Mo	0.79	1.45	1.34	1.16	0.94	1.10
Mn	1.24	1.86	0.55	1.52	1.35	0.63
Ba	0.98	0.84	**2.54**	0.54	1.37	1.75
Cr	0	0.89	0.89	1.41	1.41	0
Ge	0.85	0.49	**2.78**	1.45	**3.63**	**2.54**
K	2.00	0.73	0.30	2.01	**2.89**	1.38
Na	0.79	0.22	0.27	0.60	0.48	0.07
Li	0.40	0.54	0.89	0.80	0.71	1.09
Ti	0.23	0.96	1.71	0.87	1.66	1.34
P	0.58	0.27	1.24	0.41	1.94	1.94
Zn	0.32	0.52	0.93	0.85	0.70	1.29

Note. Statistically significant differences (in bold) with the number of degrees of freedom being $N_a+N_b-2=50$: $t > 2.01$ corresponds to $p<0.05$; $t > 2.68$ corresponds to $p<0.01$ [31]

The results of our studies regarding the decrease of germanium levels in the human body during prostate carcinogenesis correspond to the aforementioned published findings.

Sulfur. We observed lower concentrations of sulfur in prostate cancer and precancer groups than in control groups (fig. 5, tab.6 and 7). However, a statistically significant difference was only found between the precancer group (HGPIN) and control group 4 ($p<0.01$). Sulfur is an important part of the human antioxidant system: mainly cysteine and its derivative –glutathione, CoA-SH coenzyme, and corresponding enzymes. For example, glutathione peroxidase facilitates hydrogen peroxide and fatty acid hydroperoxide degradation thus blocking LPO. Reduced glutathione is a coenzyme for this enzyme.

Our results suggest that inadequate intake of sulfur-containing substances and lower concentrations of sulfur (as well as cysteine, coenzymes and enzymes) in tissues may be one of the factors of prostate epithelium carcinogenesis.

Selenium. We observed nearly identical selenium concentration in the blood of the patients of groups 1, 2, and 4, meaning that patients with precancer and cancer had nearly the same level of selenium in the blood as healthy younger males (fig. 6, tab. 6 and 7). If we take into consideration the widely accepted theory about selenium (healthy dietary intake level) being an effective antioxidant, interpretation of the obtained data proves difficult at first sight. It should be noted, however, that all examined patients had a diet low in selenium: our results showed a mean concentration (tab. 6) of 11-17 μg/L in the serum. The lower limit of the normal range is 60-80 μg/L [57-58]. This fact may have an influence on the interpretation of the obtained data. That is why it should be pointed out that group 1 and group 2 (CaP and HGPIN) patients had a statistically significantly lower level of selenium ($p<0.01$) than patients of the "symbolical control group" – group 3 (BHP, LGPIN, CP) – who showed no signs of prostate carcinogenesis. The age of group 3 patients corresponded to the age of group 1 and group 2 patients who were older than males of the fourth control group. If we include this into the analysis, selenium deficiency (as an antioxidant) in CaP and HGPIN (groups 1 and 2) seems plausible. The inadequacy of group 4 as a control group in this case is supported by the fact that selenium concentration in the blood in the third "symbolical control group" (BPH, etc.) was statistically significantly higher ($p<0.01$) than in the fourth control group of younger males (fig.6, tab. 6 and 7).

Similarly, we observed several differences in the concentration of other microelements between two control groups: silicon (Si) and germanium (Ge) levels were statistically significantly lower in group 3 ($p<0.05$) than in group 4 (tab. 6 and 7).

The results also show certain differences regarding other 4 chemical elements between various patient groups. All patients with uropathology (groups 1, 2, and 3) had lower concentrations of iron, silicon, and potassium in the blood and a higher concentration of barium in comparison to healthy males (group 4). Statistically significant changes in the concentration of the following elements were found: iron ($p<0.05$) and potassium ($p<0.01$) in group 2 (HGPIN), silicon ($p<0.05$) in group 3 (BPH, etc.), and barium ($p<0.05$) in group 1 (CaP) (tab. 6 and 7). The aforementioned results are merely given as facts without any attempts at discussion and interpretation.

Therefore, according to our data, changes in the level of four chemical elements (aluminum, germanium, sulfur, and selenium) in the blood were already observed in patients with precancerous changes of the prostate. In order to give greater credibility to such statements further research is certainly required, namely microelement concentration assessment in prostatic tissue or even prostate epitheliocytes. The difference in mineral concentration in the blood may be due to aspects of diet, lifestyle, gastrointestinal tract status, since the majority of microelements enter the organism by mouth (per os). For this reason we discussed the list of microelement sources (aluminum and germanium) for humans above.

The results concerning other 17 elements in four patient groups given in table 6 might prove useful as reference material for further research. It should be noted that according to the current non-official classification, to with we do not generally adhere, these chemicals can be divided into micro- and macroelements. We have to acknowledge that, in accordance with this classification, the blood concentration of some of the macroelements (Ca, S, Fe, K, Na, P) studied is indeed somewhat higher (table 6), although it does not exceed 1 mg/mL of human blood (except for sodium).

DISCUSSION

It is essential to know how certain tumor markers change during cancer initiation, promotion, formation, progression, and even metastasis. In our previous works we attempted to follow this strategy of CaP research for we had an opportunity to monitor the same markers during the different stages of prostate diseases: BPH, CP, LGPIN, HGPIN (precancer), localized CaP, metastatic CaP. We analyzed multiple clinical parameters, results of histological examination, the Gleason sum in cancer biopsy specimens or tissues obtained during surgery, DNA ploidy, telomerase activity, PSA, microelements, vitamins, carotenoids, LPO products. We also detected early micrometastases by assessing the blood for prostatic cells containing mRNA which codes for PSA [26-31,59,60]. With the results given in the present article, we can see the following trends in the changes of several biochemical parameters in the blood of patients with urologic oncopathology.

A. CaP is characterized by decreased levels of lycopene, vitamin E, vitamin A, germanium (all of them be-

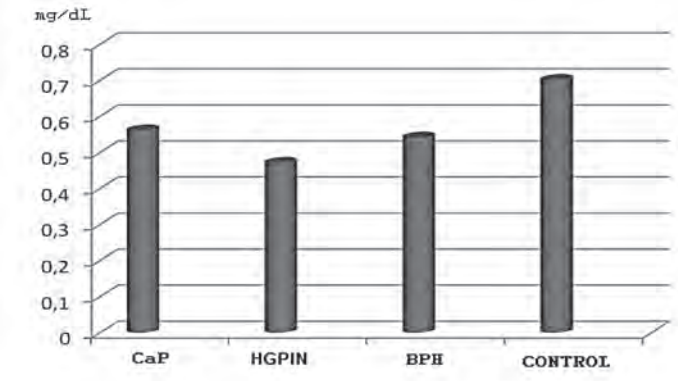

Fig. 1. Blood serum vitamin C levels (mg/dL)

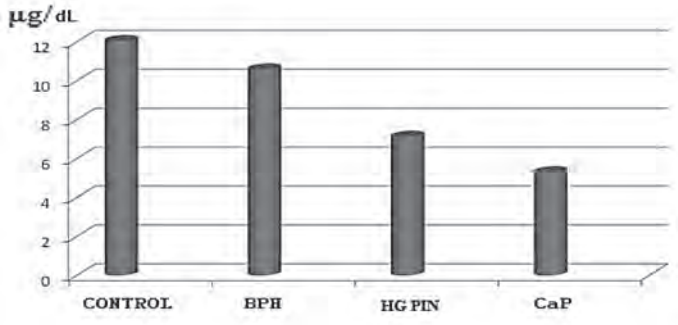

Fig. 2. Blood serum lycopene levels (µg/dL)

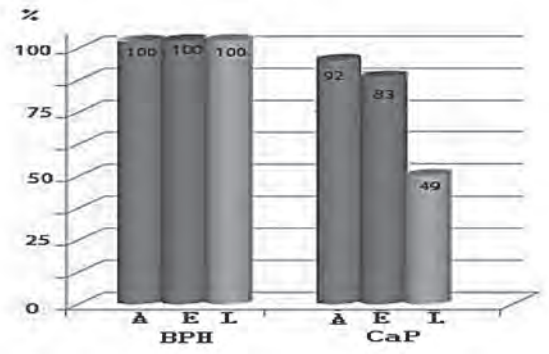

Fig. 3. Differences in vitamin A (A), vitamin E (E) and lycopene (L) concentration (%) in the blood serum between group 1 (CaP) and group 3 (BPH, LGPIN, CP)

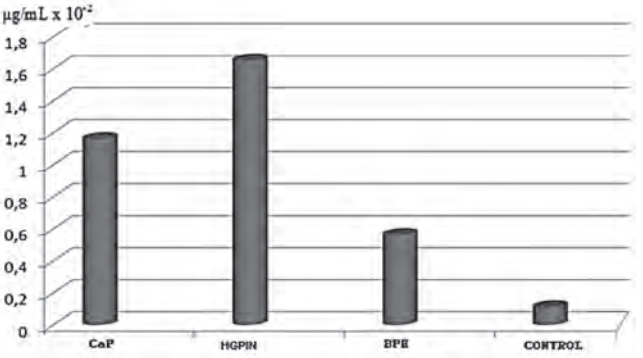

Fig. 4. Blood aluminum levels (µg/mL×10^{-2})

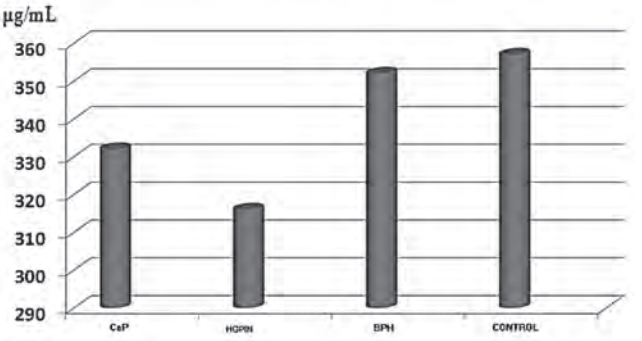

Fig. 5. Blood sulfur levels (µg/mL)

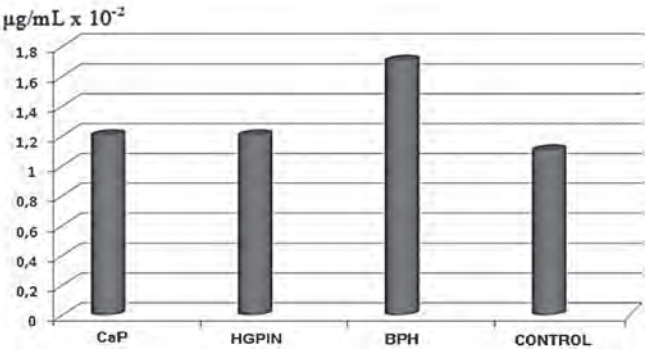

Fig. 6. Blood selenium levels (µg/mL×10^{-2})

ing antioxidants) and increased levels of pro-oxidants – aluminum and LPO products (conjugated dienes) in comparison to other carcinogenesis stages or prostate pathologies (LGPIN, BPH, CP) or healthy individuals. Figure 3, tables 4 and 6 demonstrate the mentioned changes in CaP.

B. High-grade prostatic intraepithelial neoplasia (HGPIN), which can be considered as precancer according to multiple sources [12-16], is characterized by decreased levels of antioxidants (vitamin C, total carotenoids, lycopene, germanium, sulfur, selenium) and increased levels of pro-oxidants (aluminum and conjugated dienes) in comparison to other carcinogenesis stages or prostate pathologies (LGPIN, BPH, CP) or healthy individuals.

The aforementioned statements may be regarded as trends that require further proof for although the differences were proven to be statistically significant in the majority of cases, changes in certain parameters were not found to be statistically significant.

The data presented in the article may have potential clinical implications. Firstly – as mentioned earlier in the introduction – some urologists have recently changed their views on HGPIN. Having diagnosed HGPIN based on histological examination, physicians and scientists consider shifting from passive monitoring of these patients to active therapeutic strategies in order to postpone and/or stop the transformation of HGPIN into CaP [12-20]. Therefore, our results concerning the role of anti- and pro-oxidants in prostate carcinogenesis may

help further research of this subject and generally provide support for and increase the importance of other works devoted to CaP epidemiology and prophylaxis. Secondly, the results presented are of certain scientific interest for they contribute experimental data to the understanding of the pathogenic role of anti- and pro-oxidants in CaP initiation, development, and formation.

Our study was approved by an independent local ethics committee. The patients gave their informed consent to the participation in the study, within the framework of which some of their blood samples (taken as part of routine laboratory testing) were also used to collect data for the study.

CONCLUSIONS

1. The results showed statistically significant decreased blood levels of antioxidants (lycopene, vitamin E, germanium, selenium) and increased levels of pro-oxidants – lipid peroxidation products (conjugated dienes) and aluminum – in patients with prostate cancer (CaP).

2. No statistically significant difference in blood levels of the studied vitamins, vitamin-like substances, lipid peroxidation products, and microelements was found between the patients with high-grade prostatic intraepithelial neoplasia (HGPIN) and CaP. In patients with HGPIN (precancer) aluminum level increase was more marked (15 times higher) than in patients with CaP (10 times higher) in comparison to patients with a healthy prostate gland.

3. Patients with HGPIN had decreased blood levels of vitamin C, total carotenoids, germanium, selenium and increased levels of conjugated dienes and aluminum in comparison to the control groups.

References

1. Grant WB. A multicountry ecologic study of risk and risk reduction factors for prostate cancer mortality. Eur Urol 2004; 45(3):271-279.
2. Ravery V. Diet and chemoprevention of prostate cancer. Eur Urol Suppl 2004; 3(3):18-20.
3. Stanford JL, Damber JE, Fair WR, Sancho-Garnier H, Griffits K, Gu F-L, Kiemeney LA. Epidemiology of prostate cancer. In: Eds. Marphy G, Khoury S, Partin A, Denis L . Prostate Cancer: 2nd International Consultation on Prostate Cancer. Paris; 1999. p 23-55.
4. Donkena KV, Karnes RJ, Young CY. Vitamins and prostate cancer risk. Molecules 2010; 15(3):1762-1783.
5. Venkitaraman R, Thomas K, Grace P, Dearnaley DP, Horwich A, Huddart RA, Parker CC. Serum micronutrient and antioxidant levels at baseline and the natural history of men with localised prostate cancer on active surveillance. Tumor biology 2010; 31(2):97-102.
6. Gaziano JM, Glynn RJ, Christen WG, Kurth T, Belanger Ch, MacFadyen J, Bubes V, Manson JoAE, Sesso HD, BuringJE. Vitamins E and C in the prevention of prostate and total cancer in men. JAMA 2009; 301(1):52-62.
7. Kirsh VA, Hayes RB, Mayne ST. Supplemental and dietary vitamin E, β-carotene, and vitamin C intakes and prostate cancer risk. J Natl Cancer Inst 2006; 98(4):245-254.
8. Kristal AR, Darke AK, Morris JS, Tangen CM, Goodman PJ, Thopson IM, Meyskens Jr FL, Goodman GE, Minasian LM, Parnes HL, Luppman SM, Klein EA. Baseline selenium status and effects of selenium and vitamin E supplementation on prostate cancer risk. J Natl Cancer Inst 2014; 106(3):1-8.
9. Klein EA, Thompson Jr IM, Tangen CM, Crowley JJ, Lucia MS, Goodman PJ, Minasian LM, Ford LG, Parnes HL, Gaziano JM, Karp DD, Lieber MM, Walther PJ, Klotz L, Parsons JK, Chin JL, Darke AK, Lippman SM, Goodman GE, Meyskens Jr FL, Baker LH. Vitamin E and the risk of prostate cancer. JAMA 2011; 306(14):1549-1556.
10. Kristal AR, Till C, Song X, Tangen CM, Goodman PJ, Neuhauser ML, Schenk JM, Thompson IM, Meyskens Jr FL, Goodman GE, Minasian LM, Parnes HL, Klein EA. Plasma vitamin D and prostate cancer risk: results from the selenium and vitamin E cancer prevention trial. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2014; 23(8): 1494-1504.
11. Zezerov EG. Hormonal and molecular biological factors in pathogenesis of prostate cancer. Vopr Oncol 2001; 47(2):174-181. Review. Russian
12. Bostwick DG, Cheng L. Precursor of prostate cancer. Histopathology 2012; 60(1):4-27.
13. Eminaga O, Hinkelammert R, Abbas M, Titze U, Eltze E, Bettendorf O, Semjonow A. High-grade prostatic intraepithelial neoplasia (HGPIN) and topographical distribution in 1,374 prostatectomy specimens : existence of HGPIN near prostate cancer. Prostate 2013; 73(10):1115-1122.
14. Joniau S, Goeman L, Pennings J, Van Poppel H. Prostatic intraepithelial neoplasia (PIN): importance and clinical management. Eur Urol 2005;48(3):379-385.
15. Roscigno M, Scattoni V, Freschi M, Abdollah F, Maccagnano C, Galosi A, Lacetera V, Montironi R, Muzzonigro G, Deho F,Deiana G, Belussi D, Chinaglia D, Montorsi F, Da Pozzo LF. Diagnosis of isolated high-grade prostatic intraepithelial neoplasia: proposal of a nomogram for the prediction of cancer detection at saturation re-biopsy. BJU Int 2012;109(9):1329-1334.
16. Marshall JR, Tangen CM, Sakr WA, Wood D Jr, Klein EA, Lippman SM, Parnes HL, Alberts DS, Jarrard DF, Lee WR, Gaziano JM, Crawford ED, Ely B, Davis W, Minasian LM, Thompson IM Jr. Phase III trial of selenium to prevent prostate cancer in men with high-grade prostatic intraepithelial neoplasia: SWOG S9917. Cancer Prev Res (Phila) 2011; 4(11): 1761-1769.
17. Cheetham PJ, Katz AE. Diet and prostate cancer – a holistic approach to management. Arch Esp Urol 2011; 64(8):720-734.
18. Colli JL, Amling CL. Chemoprevention of prostate cancer: what can be recommended to patients .Curr Prostate Urol Rep 2009;10(3):165-171.

19. Fleshner NE, Kapusta L, Donnelly B,Tanguay S, Chin J, Hersey K, Farley A, Jansz K, Siemens DR, Trpkov K, Lacobe L, Gleave M, Tu D, Parulekar WR. Progression from high-grade prostatic intraepithelial neoplasia to cancer : a randomised trial of combination of vitamin E, soy, and selenium. J Clin Oncol 2011; 29(17):2386-2390.
20. Klein EA, Thompson IM. Chemoprevention of prostate cancer: an update view. World J Urol 2012; 30(2):189-194.
21. Donkena KV, Yuan H, Young CY. Vitamin Bs, one carbon metabolism and prostate cancer. Mini Rev Med Chem 2010; 10(14):1385-1392.
22. Bowen P, Chen L, Stacewicz-Sapuntzakis M, Duncan C, Sharifi R, Ghosh L, Kim HS, Christov-Tzelkov K, van Breemen R.. Tomato sauce supplementation and prostate cancer: lycopene accumulation and modulation of biomarkers of carcinogenesis. Exp Biol Med 2002;227(10):886-893.
23. Giovannucci E. Tomatoes, tomato-based products, lycopene, and cancer: review of the epidemiologic literature. J Natl Cancer Inst 1999; 91(4):317-331.
24. Hsing AW, Comstock GW, Abbey H, Polk BF. Serologic precursors of cancer. Retinol, carotenoids, and tocopherol and risk of prostate cancer. J Natl Cancer Inst 1990; 82(11):941-946.
25. Reichman ME, Hayes RB, Ziegler RG, Schatzkin A, Toylor PR, Kahle LL, Fraumeni JF Jr. Serum vitamin A and subsequent development of prostate cancer in the first national health and nutrition examination survey epidemiologic follow-up study. Cancer Res 1990; 50(8):2311-2315.
26. Butnary DV, Zezerov EG, Spirichev VB, Bezrukov EA, Beketova NA, Pereverzeva OG, Alyaev YuG, Severin ES. Vitaminy, karotinoidy i rak predstatelnoy zhelezy (Vitamins, carotinoids and prostate cancer). Klinicheskaya laboratornaya diagnostika (Klin Lab Diagn) 2005; (9):19-20. Russian.
27. Butnaru D, Bezrukov E, Spirichev V, Zezerov E, Barashkov G, Beketova N, Pereverzeva O. Rol antioksidantov i produktov perekisnogo okislenya lipidov pri zabolevanyah predstatelnoy zhelezy (The role of antioxidants and lipid peroxidation products in prostate pathology). Vrach (Doktor) 2006; (6):24-26. Lecture. Russian.
28. Zezerov EG, Kovalenko NA, Zabezhinskaya OM, Lesnichuk SA, Kurynin RV, Aslamazov EG, Vinarov AZ, Bezrukov EA, Polyakovskiy KA, Butnaru DV, Spirichev VB, Beketova NA, Pereverzeva OG, Popova ON, Barashkov GK, Zaitseva LI, Glukhov AI, Belushkina NN, Alyaev YuG. Izuchenie klinicheskoy tsennosti opredeleniya aktivnosti telomerazy, DNK-ploidnosti, soderzhaniya v krovi vitaminov, mikroelementov i mRNK PSA-produtsiruyushih kletok dlya diagnostiki prostatichesky intraepitelialnoy neoplazii, raka predstatelnoy zhelezy i ego metastazov. (Study of the clinical value of determination of the telomerase activity, DNA ploidy, the blood content of vitamins, trace elements and PSA-producing cells mRNA in diagnosing of prostatic intraepithelial neoplasia, prostate cancer and its micrometastases. Vopr biol med farm himii (Vopr Biol Med Pharm Chemistry) 2005;(3):44-54. Russian.
29. Zezerov EG. Rak predstatelnoy zhelezi (molekularno-biologicheskiye aspekti i diagnostika). (Prostate cancer – molecular and biological aspects and diagnostic). V: Redaktor Rahmanin YA. Biomeditsina XXI veka: dostizhenya i perspektivniye napravlenya razvitiya. Sbornik nauchnih trudov RAEN. Moskva. (In: Rakhmanin YuA editor. Biomedicine of the XXI century: achievements and prospects for development. Collection of scientific papers. Moscow: Edition of Russian Academy of Natural Sciences) 2008. p.149-156. Russian.
30. Zezerov EG, Polyakovsky KA, Zabezhinskaya OM, Butnaru DV, Glukhov AI. Molekularno-biologicheskiye markery prostaticheskoy intraepitelialnoy neoplazii (PIN), raka predstatelnoy zhelezy (RPZ) i ego metastazov (Molecular and biological markers of prostatic intraepithelial neoplasia (PIN), prostate cancer (CaP) and its metastases). VI mezdunarodnaya konferentsiya "Molekularnaya meditsina i biobezopastnost. Sbornik materialov. Moskva. (In: VI international conference "Molecular Medicine and Biosafety». Book of abstracts. Moscow): 2009. p. 99-101. Russian.
31. Alyaev Y, Severin E, Spirichev V, Zezerov E, Vinarov A, Amosov A,Barashkov G, Beketova N, Pereverzeva O, Bezrukov E, Butnaru D, Shestiperov P. Differences in serum concentrations of vitamins E, C, A, lycopene, carotinoids, macro- and micro-elements , products of lipid peroxidation in various prostate lesions. Eur Urol Suppl 2006; 5(2):167-167.
32. Spirichev VB, Kodentsova VM, Vrzhesinskaya OA, Beketova NA, Haritonchik LA, Alekseeva IA, Sokolnikov AA, Risnik VV. Metody otsenki vitaminnoy obespechennosti naselenya. Moskva: Izdanye Instituta pitanya RAMN. (Methods for assessing vitamin provision population. Moscow: Edition of the Scientific Research Institute of Nutrition of the Russian Academy of Medical Sciences) ; 2001. 68p. Russian.
33. Rosai Ju. General surgical pathology, 10th ed.,vol. 1. Edinburgh, London, New York, Oxford, Philadelphia, St Louis, Sydney, Noronto: Mosby. Elsevier; 2011. 3200p.
34. Petersen RO, Sesterhenn IA, Davis CJ. Urological pathology, 3rd ed. Lippincott Wiliams and Wilkins; 2009. 609p.
35. Ananthanarayanan V, Deaton RJ, Yang XJ, Pins MR, Gann PH. Alteration of proliferation and apoptotic markers in normal and premalignant tissue associated with prostate cancer. BMC Cancer 2006; 6:73-76.
36. Yakushina L, Taranova A. Rapid HPLC simultaneous determination of fat-soluble vitamins, including carotenoids, in human serum. J Pharm Biomed Anal 1995; 13(4-5): 715-718.
37. Barashkov GK. Medical bioinorganic. Moscow: Edition of the «Binom»; 2011.511p. Russian.
38. Urbach VYu. Biometricheskiye metody (Biometric methods). Moskva: Izdatelstvo "Nauka" (Moscow: Publishing house «Science») ; 1964. 415p. Russian.
39. Ashmarin IP, Vorobiev AA. Statisticheskiye metody v mikrobiologicheskih issledovanyah (Statistical methods

in microbiological studies). Leningrad: Gosudarstvennoye izdatelstvo meditsinskoy literatury. (Leningrad: The State publishing house of medical literature); 1962. 180p. Russian.
40. Zezerov EG. Ispolzovanye statisticheskih metodov dlya standartizatsii virusologicheskih eksperimentov (The use of statistical methods for standardization of virological experiments). Pshenichnov VA, Semenov BF, Zezerov EG. Standartizatsiya metodov virusologicheskih issledovaniy. Moskva: Izdatelskiy dom "Meditsina" (In: Pshenichnov VA, Semenov BF, Zezerov EG. The standardization of methods of research in virology. Moscow: Publishing house «Medicine»); 1974. p. 93-143. Russian.
41. Rokitskiy PF. Biologicheskaya statistika (Biological statistics). Minsk: Izdatelstvo "Visheyshaya shkola" (Minsk: Publishing house « High School»); 1973. 319p. Russian.
42. Gaziev AI. Likopin – potentsialnoye sredstvo profilaktiki raka i serdechno-sosudistoy patologii (Lycopene – a potential drug for cancer and cardiovascular disease prevention). Vopr Biol Med Farm Himii (Vopr Biol Med Pharm Chemistry) 2001; (3): 3-11. Russian.
43. Yoshin M, Ito M, Haneda M, Tsubouchi R, Murakami K. Prooxidant action of aluminum ion-stimulation of iron-mediated lipid peroxidation by aluminum. Biometals 1999; 12(3).237-240.
44. Corvis Y, Korchowiec B, Brezesinski G, Follot S, Rogalska E. Impact of aluminum on the oxidation of lipids and enzymatic lipolysis in monomolecular films at the air/water interface. Langmuir 2007; 23(6): 3338-3348.
45. Esparza JL, Gomez M, Romeu M, Sanchez DJ, Mallol J, Domingo JL. Aluminum-induced prooxidant effects in rats: protective role of exogenous melatonin. J Pineal Res 2003; 35(1): 32-39.
46. Meglio L, Oteiza PI. Aluminum enhances melanin-induced lipid peroxidation. Neurochem Res 1999; 24(8):1001-1008.
47. Guo CH, Hsu GS, Lin LY, Wang GH, Lin CY,Yeh MS. Distribution patterns of trace metals and of lipid peroxidation in plasma and erythrocytes of rat exposed to aluminum. Biol Trace Elem Res. 2004; 101(1): 61-71.
48. Bondy SC, Kirstein S. The promotion of iron-induced generation of reactive oxygen species in nerve tissue by aluminum. Mol Chem Neuropathol 1996; 27(2):185-194.
49. Swain C, Chainy GB. Effects of aluminum sulphate and citric acid ingestion on lipid peroxidation and on activities of superoxide dismutase and catalase in cerebral hemisphere and liver of developing young chicks. Mol Cell Biochem 1998; 187(1-2):163-172.
50. Kresimon J, Grьter UM, Hirner AV. HG/LT-GC/ICP-MS coupling for identification of metal(loid) species in human urine after fish consumption. Fresenius J Anal Chem 2001; 371(5):586-590.
51. Alil MM, Noaman E, Kamal S, Soliman S, Ismail DA. Role of germanium L-cysteine alpha-tocopherol complex as stimulator of some antioxidant defense systems in gamma-irradiated rats . Acta Pharm 2007; 57(1):1-12.
52. Brutkiewicz RR, Suzuki F. Biological activities and anti-tumor mechanism of an immunopotentiating organogermanium compound, Ge-132. In Vivo 1987; 1(4): 189-203. Review.
53. Ye L, Luo Y, Peng X, Zhou Y,Ou X. Synthesis and biological activity of 3-(2,8,9-trioxa-aza-1-germatricyclo[3.3.3.0]undecane-1-yl)-caffeic acid. Med Chem 2009; 5(4):382-384.
54. Wei M, Yang C, Jiang S. Effects of germanium on cell growth, polysaccharide production and cellular redox status in suspension cultures of protocorm-like bodies of Dendrobium huoshanense. Sheng Wu Gong Cheng Xue Bao 2010; 26(3):371-377. Chinese.
55. Yang MK, Kim YG. Protective role of germanium-132 against paraquat-induced oxidative stress in the livers of senescence-accelerated mice. J Toxicol Environ Health 1999; 58(5): 289-297.
56. Ming X, Yin H, Zhu Z. Effect of dietary selenium and germanium on the precancerous lesion in rat glandular stomach induced by N-methyl-N-nitro-N-nitrosoguanidine. Zhonghua Wai Ke Za Zhi 1996; 34(4): 221-223. Chinese.
57. Golubkina NA, Sokolov YaA. Rol selena v vozniknovenii i razvitii raka prostaty (The role of selenium in prostate cancer development and progression). Mikroelementy v meditsine (Microelements in medicine) 2001; (2):17-22. Russian.
58. Golubkina NA, Alfthan GV. The human selenium status in 27 regions of Russia. J Trace Elem Med Biol 1999; 13:15-20.
59. Zezerov EG, Severin ES. "Prostaticheskie" kallikreiny, polovye gormony, insulinopodobnye factory rosta – kompleks regulatornyh elementov u muzhchin i zhenshin pri fiziologicheskih protsessah i kantserogeneze ("Prostatic" kallikreins, sex hormones, and insulin-like growth factors: a complex of male and female regulatory elements in health and carcinogenesis). Vestn Ross Akad Med Nauk (Vestn Ross Akad Med Nauk) 1999 (3): 49 – 56. Review. Russian.
60. Glybochko PV, Zezerov EG, Glukhov AI, Alyaev YuG, Severin SE, Polyakovsky KA, Varshavsky VA, Severin ES, Vinarov AZ. Telomerase as a tumor marker in diagnosis of prostatic intraepithelial neoplasia and prostate cancer. The Prostate 2014; 74 (10): 1043-1051.

УДК 616.62–085

Ю.М. Есилевский,
д.м.н., ведущий научный сотрудник НИИ уронефрологии и репродуктивного здоровья человека Первого МГМУ им. И.М. Сеченова

Yu.M. Esilevsky,
MD, senior researcher of the Research Center of uronephrology and reproductive health of the I.M. Sechenov First MSMU

ВЛИЯНИЕ ПАРАФАРМАЦЕВТИЧЕСКОГО ПРЕПАРАТА «ВИРИЛИС» НА КРОВОСНАБЖЕНИЕ ПОЛОВЫХ ОРГАНОВ ПРИ ЭРЕКТИЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ И ХРОНИЧЕСКОМ ПРОСТАТИТЕ

THE EFFECT OF PARAPHARMACEUTICAL MEDICINE «VIRILIS» ON BLOOD SUPPLY OF GENITAL IN ERECTILE DYSFUNCTION AND CHRONIC PROSTATITIS

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ:
Юрий Михайлович Есилевский, ведущий научный сотрудник НИИ уронефрологии и репродуктивного здоровья человека
Адрес: 119435, г. Москва, ул. Б. Пироговская, д. 2, стр. 1
Телефон: 8 (916) 691–54–15
E-mail: Dessil@croc.ru
Статья поступила в редакцию: 19.03.2015
Статья принята к печати: 25.03.2015

CONTACT INFORMATION:
Yury Mikhailovich Esilevsky, senior researcher of the Research Center of uronephrology and reproductive health
Address: 2–1 B. Pirogovskaya str., Moscow 119435
Tel.: 8 (916) 691–54–15
E-mail: Dessil@croc.ru
The article received: 19.03.2015
The article approved for publication: 25.03.2015

Аннотация. Описано влияние парафармацевтического средства вирилис, содержащего Cordyceps sinensis, Fructus Liccii, Coix Lachrima jobi и Royal jelli, на кровоснабжение мужской половой системы (МПС) у пациентов с эректильной дисфункцией (ЭД) и хроническим простатитом. Методика — ультразвуковая допплерография сосудов пениса, простаты, тестикул после однократного и пятинедельного приема вирилиса. Показано существенное увеличение интегральных показателей скоростей кровотока МПС. Иследование обосновывает применение вирилиса у больных ЭД и гемодинамической простатопатией.

Annotation. The paper describes the effect of para-pharmaceutical features of Virilis containing Cordyceps sinensis, Fructus Liccii, Coix Lachrima jobi and Royal jelli on blood supply to the male reproductive system (MRS) in patients with erectile dysfunction (ED) and chronic prostatitis. The technique is Doppler ultrasound blood vessels of the penis, prostate, testicular after a single and five weeks reception of Virilis. A significant increase in blood flow of velocity of integral indicators MEAs is viewed. Research justifies the use of Virilis in patients with erectile dysfunction and hemodynamic prostatopathy.

Ключевые слова. Вирилис. парафармацевтические средства, кровоснабжение, ультразвуковая допплерография, мужская половая система, пенис, простата, тестикулы, эректильная дисфункция, простатит, гемодинамическая простатопатия, доказательная медицина.

Keywords. Virilis, Parapharmaceutical agents, blood flow, Doppler ultrasound, male reproductive system, penis, prostate, testicles, erectile dysfunction, prostate, hemodynamic prostatopathy, evidence-based medicine.

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность. В проблеме качества жизни значительное место занимает состояние сексуальной функции. Популярность парафармацевтиков в мире обусловлена мнением о меньшей вредности по причине натурального происхождения. Вместе с тем публикации по данной теме немногочисленны [1, 2]. Ранее нами было проведено исследование действия как синтезированных ингибиторов ФДЭ-5 [3], так и некоторых парафармацевтических афродизиаков природного происхождения на гемодинамику мужской половой системы у этих больных [4]. Изучали показатели УЗДГ сосудов половых органов как при однократном, так и при систематическом применении препаратов [5, 6]. В результате мы пришли

к заключению, что эти средства должны применяться не только «по потребности», то есть перед половым сношением, но и для длительного (регулярного) применения в качестве средств лечения хронической простатопатии, часто сочетающейся с ЭД [7]. Вместе с тем применение синтезированных ингибиторов ФДЭ-5 не лишено недостатков: недостаточной эффективности, нежелательных явлений, побочных действий и даже осложнений — в 30 – 35% случаев [8, 9]. Это побуждает изыскивать новые лекарственные средства и обратить внимание на средства природного происхождения, имеющие многовековую историю применения, аккумулировавшие «народную мудрость». В этой связи было проведено исследование БАД Magic Staff [10] и таких парафармацевтиков как тонгкат-али-, ярса-гумба, вука-драйв, сеалекс, импаза, виардо, спеман [11]. Вместе с тем по данным литературы при использовании БАД довольно высок процент плацебо-эффекта. Кроме того, из 7 исследованных фитопрепаратов 2 состава содержали силденафил (30,2 мг) и тадалафил (19,7) мг [12, 13].

В состав препарата Вирилис входят:

– экстракт кордицепса китайского (нитей китайского шелкопряда Cordyceps sinensis) — 240 мг;

– экстракт ягод дерезы варварской (тибетской) (Fructus Liccii) — 85 мг;

– экстракт семян бусенника обыкновенного (семена Коикса Coix Lachrima jobi) — 60 мг;

– экстракт пчелиного маточного молочка (королевского желе Royal jelli) — 15 мг.

Цель исследования. Изучить влияние приема препарата вирилис на скорость кровотока в сосудах мужских половых органов разработанной нами методикой фармакоультразвукового допплерографического исследования (фармако-УЗДГ), т.е. с позиций доказательной медицины. Обосновать его применение у больных эректильной дисфункцией и хроническим простатитом. Оценить эффективность и безопасность препарата, предложить алгоритм его длительного применения. На основании этих данных предложить индивидуальный выбор данного препарата для каждого конкретного больного.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследовали 30 больных хроническим простатитом (ХП) III категории (А, В), ассоциированным с эректильной дисфункцией (ЭД). Возраст от 30 до 68 лет. Длительность ЭД от 1 года до 5 лет. Сопутствующие заболевания — системный атеросклероз, метаболический синдром, аденома простаты I стадии. Критерии исключения — тяжелый интеркуррентный фон.

Выполняют фармакодопплерографическое исследование сосудов мужских половых органов — глубоких и тыльных артерий пениса, внутрипростатических и парауретральных артерий [14], а также яичковых артерий [15]. Измеряют величины пиковых скоростей кровотока (Vmax) в этих сосудах с вычислением средних суммарных величин данных показателей в указанных сосудах и *интегральный* ∫ (= взвешенный средний) показатель кровоснабжения мужской половой системы [16]. Далее больной принимает тестируемый препарат (вирилис 400 мг) и осуществляют повторное исследование через 1 час. Выполняют аналогичные измерения, вычисления и сопоставления полученных величин в процентном отношении [17].

После проведения пробы пациенту назначали препарат вирилис по 1 капсуле 1 раз в 3 дня. На курс 5 недель назначали 12 капсул (3 упаковки по 4 капсулы). В течение недели после последнего приема препарата осуществляли повторное УЗДГ исследование с аналогичными измерениями и вычислениями. Динамику показателей представляют в графическом виде. Данные обрабатывают методом вариационной статистики с определением критерия Стьюдента.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Клиническая оценка. После приема первой (тестирующей) дозы препарата у 4 больных наблюдались нежелательные явления в виде головной боли, покраснения лица, заложенности носа. Справедливости ради следует отметить, что эти явления наблюдались, как правило, в ответ именно на первую дозу, были не выражены, ни в одном случае не помешали сексуальному поведению и не послужили поводом для прекращения применения. При систематическом применении средства «Вирилис» по 1 капсуле 1 раз в 3 дня этих нежелательных явлений не было. Препарат хорошо переносился пациентами, эффект сохранялся, а действие его было более мягким, чем при приеме известных ингибиторов ФДЭ-5.

При *количественной клинической оценке* эффективности положительная реакция со стороны кровотока полового члена после приема препарата Вирилис наблюдалась у 26 пациентов при тестировании и у 17 — при месячном применении.

Со стороны кровоснабжения предстательной железы положительная реакция после приема препарата Вирилис наблюдалась у 25 больных при тестировании и у 18 — при месячном применении. Со стороны кровотока тестикул при тестировании отчетливое усиление кровотока по яичковым артериям наблюдалась у 14 (почти у половины) больных и при месячном применении — у 17 человек.

АНАЛИЗ РЕЗУЛЬТАТОВ УЗДГ

После перорального введения препарата скорость кровотока в сосудах мужских половых органов изменялась следующим образом (табл.).

Таблица.

Показатели скорости кровотока (Vmax см/с) в сосудах мужской половой системы при тестировании и пятинедельном лечении препаратом вирилис

		Penis				Prostata				Testis			∫
		M	m	%		M	m	%		M	m	%	
фон	M1	12,48	1,45			9,23	0,53			12,79	1,62		
проба	M2	16,67	1,43			12,11	0,65			17,15	1,3		
Δ	K	1,34		33,6		1,31		31,2		1,34		21,6	29%
⩽	p	0,048				0,002				0,02			
фон	M1	11,69	1,48			9,41	0,57			13,87	1,34		
лечение	M2	16,39	1,58			12,34	0,7			17,1	1,51		
Δ	K	1,29		28,7		1,31		31,1		1,23		23,7	27,9%
⩽	p	0,05				0,003				0,08			

Примечания: M, M1, M2– средняя арифметическая
m — средняя ошибка средней арифметической
Δ K — коэффициент увеличения скорости кровотока
P — критерий Стъюдента
∫ — интегральный показатель увеличения кровотока (в %) в сосудах мужской половой системы

Кровоток в кавернозных артериях. Высоко достоверное увеличение пиковых скоростей кровотока по артериям пещеристых тел и показателей периферического сопротивления и пульсации — IR и PI. Vmax см/с в глубоких артериях пениса увеличилась с 12,48 ± 1,45 до 16,67 ± 1,43, p⩽0,048, Δ +33,6%.

Что касается *кровотока по тыльным артериям пениса,* то он при тестировании увеличивается значительно, но при этом уменьшаются показатели тонуса и периферического сопротивления, что, по-видимому, характерно именно для более крупных сосудистых бассейнов.

Артериальное кровоснабжение предстательной железы. После приема 1 капсулы «Вирилис» через 1час у 26 обследованных больных в сосудах предстательной железы увеличилась максимальная линейная скорость кровотока. (За исключением 4-х больных: 2 больных сахарным диабетом 2 типа и 2 больных метаболическим синдромом). Имеется в виду средняя суммарная скорость по трем сосудам: правой, левой доли и парауретральной зоны предстательной железы. В сосудах простаты она увеличилась с 9,23 ± 0,53 до 12,11 ± 0,65, p⩽0,002, в среднем, на Δ + *31,2%.* Показатели тонуса и периферического сопротивления (IR, PI, S/D) при этом также имеют тенденцию к возрастанию — т. е. возрастание скорости кровотока происходит за счет тонической активности стенок сосудов.

Кровоток по яичковым артериям. Тестирование через 1 ч после приема препарата Вирилис. У 14 больных из 30 наблюдалось отчетливое усиление кровотока по яичковым артериям и тенденция к увеличению показателей тонуса и периферического сопротивления. Vmax увеличилась только у половины больных с 12,79 ± 1,62 до 17,15 ± 1,30, p⩽0,02. Средне-взвешенный показатель увеличения Δ +21,6%. Интегральный показатель *(∫)* кровоснабжения мужских половых органов увеличился на Δ +29%. Показатели тонуса и периферического сопротивления (S/D, PI, IR) сосудов мужских половых органов увеличиваются в виде статистически не достоверных тенденций.

Далее, больные принимали препарат вирилис в течение 5 недель по 1 капсуле 1 раз в 3 дня (12 капсул = 3 упаковки). Повторное УЗДГ — исследование проведено после 5 недельного применения препарата вирилис. Получены следующие результаты.

В группе из 17 пациентов, которые позитивно отреагировали на лечение препаратом вирилис, Vmax см/с в половом члене увеличилась с 11,69 ± 1,48 до 16,39 ± 1,58, p ⩽ 0,04, т.е. на Δ +40,2% . В целом по группе Vmax в пенисе увеличилась на Δ +28,7% , p⩽0,05. В простате Vmax увеличилась с 9,41 ± 0,57 до 12,34 ± 0,70, p⩽0,003, т.е. на Δ +31,1%. В яичковых артериях Vmax возросла с 13,87 ± 1,34 до 17,1 ± 1,51 p⩽0,08 (не достоверно), т.е. на Δ +23,7% (взвешенная средняя). Интегральный показатель после лечения увеличился в среднем на Δ +27,9% .

Таким образом, при пятинедельном приеме препарата кровообращение пениса переживает высоко достоверные положительные изменения — увеличение кровоснабжения кавернозных тел при увеличенных показателях периферического сопротивления. При появлении сексуальной стимуляции это свидетельствует о готовности полового члена к возникновению и поддержанию эрекции.

В сосудах предстательной железы сохраняется высокое артериальное кровенаполнение и умень-

шается периферическое сопротивление. То есть наступает расслабление тонуса сосудистой стенки. Это следует расценивать как благоприятное условие нормализации кровообращения предстательной железы, способствующее наступлению лечебного эффекта при гемодинамической простатопатии [17, 18]. Это соответствует клиническому наблюдению за данной категорией больных.

Артериальный приток к яичкам в результате 5-недельного применения препарата Вирилис достоверно увеличился у 17 больных при сохранении увеличенного периферического сопротивления и систоло-диастолического соотношения.

Таким образом, анализ этих результатов свидетельствует о преимуществе *регулярного длительного* применения данного парафармацевтического средства по сравнению с его спорадическим приемом. Приводим клиническое наблюдение.

Больной Вл., 29 лет. Диагноз: Хронический простатит, эректильная дисфункция. Жалобы на боль внизу живота, учащенные позывы к мочеиспусканию, ослабление эрекции пениса. Болен в течение полугода, после переохлаждения, на фоне дизритмии половой жизни. Наружные половые органы сформированы и развиты правильно. Per rectum: Простата незначительно увеличена, болезненна, тестоватой консистенции, поверхность ровная, срединная бороздка сглажена. ТРУЗИ простаты: эхогенность железы неоднородная, границы простаты нечеткие V = 30 мл. Кровоснабжение простаты ослаблено. После проведения курса антибактериальной и противовоспалительной терапии (с эффектом) оставались жалобы на эректильную дисфункцию (ЭД).

Предпринято УЗДГ-тестирование кровообращения половой системы препаратом Вирилис, которое показало удовлетворительный индивидуальный эффект, хорошую переносимость (отсутствие нежелательных явлений) и удовлетворявшую пациента эрекцию, позволившую успешно выполнить половое сношение (рис. 3). Назначено лечение ЭД: регулярный прием вирилиса 1 раз в 3 дня в течение 5 недель. Субъективно: пациент удовлетворен результатом лечения. Результаты УЗДГ следующие. Сумма баллов по анкете МИЭФ возросла с 18 до 28. Психологически преодолел синдром ожидания неудачи, что позволило ему в дальнейшем отказаться от приема препаратов (отсутствие необходимости). Еще через 1 мес. у жены наступила беременность, закончившаяся срочными родами здорового ребенка.

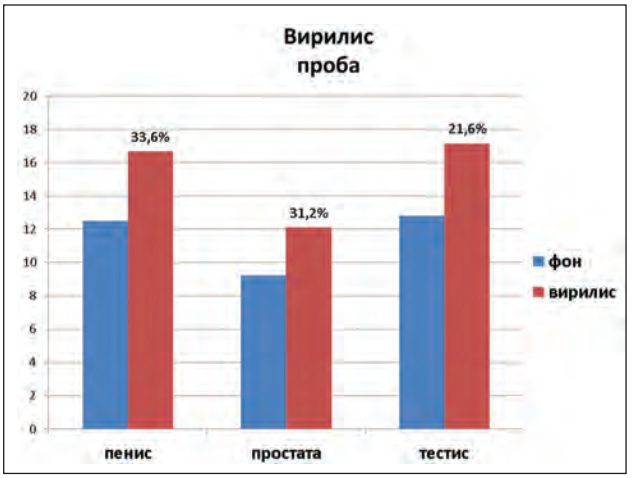

Рис. 1. Vmax в сосудах мужской половой системы через 1 час после приема препарата Вирилис 400 мг

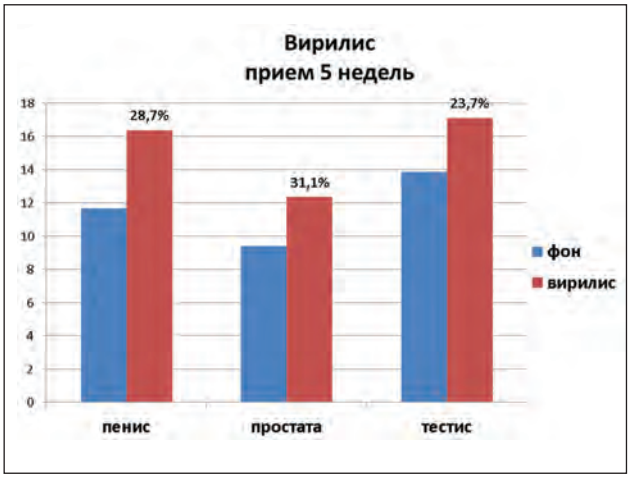

Рис. 2. Vmax в сосудах мужской половой системы после длительного систематического применения препарата вирилис (1 капс 1 раз в 3 дня) в течение 5 недель

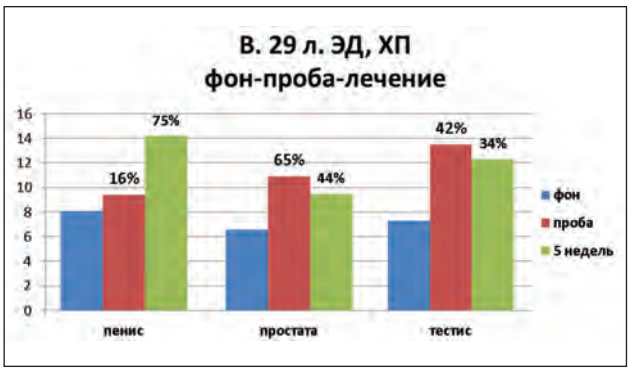

Рис. 3. Vmax в сосудах мужской половой системы через 1 час после приема препарата вирилис 400 мг и после длительного систематического применения препарата вирилис (1 капс 1 раз в 3 дня) в течение 5 недель

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

Концепция. Наш клинический опыт работы с больными хроническим простатитом (ХП) категории III В показал, что в патогенезе данного состояния большую роль играют гемодинамические нарушения в органах малого таза (в том числе, мужской

половой системы) [19-23]. Чаще всего, это недостаточность артериального притока и затруднение венозного оттока (конгестия). Естественно, что эти процессы могут сочетаться с васкулогенно обусловленной эректильной дисфункцией. Это происходит вследствие питания предстательной железы и полового члена из единого источника — бассейна ветвей внутренней подвздошной артерии.

Новизна и отличие нашей работы от предыдущих заключается в том, что материалом нашего исследования являются больные хроническим простатитом в сочетании с эректильной дисфункцией. Ключевым методом являются гемодинамические исследования (УЗДГ) сосудов пениса, простаты и тестикул с фармакопробой препаратом вирилис вне полового возбуждения и эрекции. То есть нас интересовала чисто гемодинамическая эффективность этого препарата в отношении мужской половой системы. Кроме того мы оценивали клиническую эффективность и побочные действия приема препарата.

Получен сверхсуммарный эффект от применения препарата Вирилис, который заключался: а) в улучшении кровоснабжения и функции простаты, б) в улучшении васкулогенной составляющей эрекции, в) в улучшении психологической составляющей копулятивной функции («развязка» между приемом лекарства и выполнением полового акта, предотвращение «синдрома ожидания неудачи = синдрома экзамена»).

Эта реакция аналогична применению других исследованных тестирующих препаратов, например, синтетических ингибиторов ФДЭ-5 — силденафила, варденафила, тадалафила, уденафила [14]. Это побуждает думать о том, что парафармацевтическое средство вирилис имеет общие патогенетические механизмы воздействия на сосуды мужской половой системы, возможно, через накопление NO без таргетного ингибирования ФДЭ5 или благодаря наличию ингибиторов ФДЭ-5 природного происхождения. Сходные числовые показатели УЗДГ при применении разных фармакотестирующих агентов у одних и тех же больных побуждает думать, что реакция сосудов полового аппарата во многом зависит не только от фармакологических свойств агента, но и от степени сосудистых изменений в простате и кавернозных телах полового члена.

В результате этой работы мы пришли к заключению, что данное парафармацевтическое средство должно применяться не только «по потребности», то есть перед половым сношением, но и для систематического (длительного) применения как средство лечения хронической простатопатии [2], часто сопровождающейся элементами ЭД. Поскольку эффект сохраняется до 3 суток, рекомендуется прием 1 капсулы препарата 1 раз в 2-3 дня. Результаты тестирования по нашей методике позволяют осуществить оптимальный выбор терапевтического препарата (учитывая индивидуальность реакций = персонифицированный подбор) [14, 16] и обсуждать дифференциальный генез (васкулогенный, психогенный) эректильной дисфункции [17].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Препараты, содержащие экстракт кордицепса китайского оказывают несомненное влияние на увеличение кровоснабжения органов мужской половой системы (не только пениса, но и простаты, и тестикул). Это обосновывает их применение у пациентов с эректильной дисфункцией, сочетающейся с хроническим простатитом. Их действие на организм более мягкое по сравнению с синтезированными ингибиторами ФДЭ-5 и характеризуется меньшим количеством нежелательных явлений. Вместе с тем влияние парафармацевтиков на пациентов остается сугубо индивидуальным, что побуждает предлагать предварительное фармако-УЗДГ тестирование перед назначением выбираемого препарата. Иными словами, это позволяет персонифицировать подбор препарата и обсуждать дифференциальный генез (васкулогенный, психогенный) эректильной дисфункции.

Список литературы

1. Щеплев П.А. и др. Опыт применения фитотерапии в лечении эректильной дисфункции // *Андрология и генитальная хирургия*. 2007; 3: 1–5.
   [Shcheplev P.A. et al. Experience in the use of herbal medicine in the treatment of erectile dysfunction // *Andrologiya i genitalnaya khirurgiya*. 2007; 3: 1–5.]
2. Есилевский Ю.М., Фиев Д.Н. Влияние приема БАД MagicStaffна кровообращение половых органов больных хроническим простатитом // *Медицинский вестник Башкортостана*. 2009; 2: 44–48.
   [Esilevsky Yu.M., Fiev D.N. Influence of SBC Magic Staff on genital blood flow in patients with chronic prostatitis // *Meditsinsky vestnik Bashkortostana*. 2009; 2: 44–48.]
3. Аляев Ю.Г., Есилевский Ю.М., Демидко Ю.Л., Крупинов Г.Е. Влияние левитры на кровоснабжение мужских половых органов у больных хроническим простатитом в сочетании с эректильной дисфункцией // *Врачебное сословие*. 2005; 1: 12–17.
   [Alyaev Yu.G., Esilevsky Yu.M., Demidko Yu.L., Krupinov G.E. Levitra influence on the blood supply to the male reproductive organs in patients with chronic prostatitis in combination with erectile dysfunction // *Vrachebnoe soslovie*. 2005; 1: 12–17.]
4. Есилевский Ю.М., Фиев Д.Н. Место комплексной биологически- активной добавки в лечении больных гемодинамической простатопатией // *Андрология и генитальная хирургия*. 2009: 1780–1783.

[Esilevsky Yu.M., Fiev D.N. Place of complex biologically active supplement in the treatment of patients with hemodynamics of prostate // *Andrologiya i genitalnaya khirurgiya*. 2009: 1780–1783.]

5. Есилевский Ю.М. Комплексное лечение больных хроническим простатитом и сексуальной дисфункцией // *Фарматека*. 2004; 16: 17–20.
[Esilevsky Yu.M. Complex treatment of patients with chronic prostatitis and sexual dysfunction // *Farmateka*. 2004; 16: 17–20.]
6. Есилевский Ю.М. Отдаленные результаты лечения больных хроническим простатитом, ассоциированным с сексуальной дисфункцией // *Фарматека*. 2006; 5: 141–150.
[Esilevsky Yu.M. Long-term results of treatment of patients with chronic prostatitis associated with sexual dysfunction // *Farmateka*. 2006; 5: 141–150.]
7. Есилевский Ю.М. Способ лечения больных хроническим простатитом. Патент на изобретение RUS2281101 от 01/10/2004.
[Esilevsky Yu.M. A method of treating patients with chronic prostatitis. Patent for invention RUS 2281101 from 01/10/2004.]
8. Аляев Ю.Г., Ронкин М.А., Есилевский Ю.М., Жученко Т.Д., Демидко Ю.Л., Крупинов Г.Е., Щербанина В.Ю. Системный подход к изучению действия препарата Левитра у больных хроническим простатитом и эректильной дисфункцией // *Урология*. 2005; 2: 53–60.
[Alyaev Yu.G., Ronkin M.A., Esilevsky Yu.M., Zhuchenko T.D., Demidko Yu.L., Krupinov G.E., Shcherbanina V.Yu. Systematic approach to the study of the action of Levitra in patients with chronic prostatitis and erectile dysfunction // *Urologiya*. 2005; 2: 53–60.]
9. Есилевский Ю.М. Переносимость и безопасность приема комплексной биологически активной добавки при лечении больных хроническим простатитом // *Андрология и генитальная хирургия*. 2009: 1780–1782.
[Esilevsky Yu.M. Tolerability and safety of receiving comprehensive dietary supplement in the treatment of patients with chronic prostatitis // *Andrologiya i genitalnaya khirurgiya*. 2009: 1780–1782.]
10. Фиев Д.Н., Есилевский Ю.М. Эходопплерографическая оценка влияния комплексной биологически-активной добавки на кровоснабжение мужских половых органов // *Андрология и генитальная хирургия*. 2009: 1760–1762.
[Fiev D.N., Esilevsky Yu.M. Echo Doppler evaluation of the impact of complex biologically active additive on the blood supply to the male genital organs // *Andrologiya i genitalnaya khirurgiya*. 2009: 1760–1762.]
11. Есилевский Ю.М., Фиев Д.Н. Выбор парафармацевтика-афродизиака для лечения больного эректильной дисфункцией и хроническим простатитом. Всероссийский съезд урологов. *М*. 2012: 25–26.
[Esilevsky Yu.M., Fiev D.N. Selecting parapharmaceutics aphrodisiac for the treatment of erectile dysfunction in patient with chronic prostatitis // All-Russian Congress of Urology. *M*. 2012: 25–26.]
12. Mc Kay D. Nutrients and botanical for erectile dysfunction: examining the evidence. Altern. Med. Rev. 2004 Mar; 9(1): 4–16.
13. Fleshner N., Harvey M., Adomat H. et al. Evidence for contamination of herbal erectile dysfunction products with phosphodiesterase type 5 Inhibitors. J. Urol. 2005 Aug; 174(2): 636-41; discussion 641; quiz 801.
14. Глыбочко П.В., Аляев Ю.Г., Есилевский Ю.М., Камалов А.А., Демидко Ю.Л., Фиев Д.Н. Выбор препаратов ингибиторов фосфодиэстеразы 5 типа для лечения больных эректильной дисфункцией и хроническим простатитом // *Сеченовский вестник*. 2013; 2: 33–40.
[Glybochko P.V., Alyaev Yu.G., Esilevsky Yu.M., Kamalov A.A., Demidko Yu.L., Fiev D.N. The choice of the medicine Phosphodiesterase Inhibitors of 5-th type for treating patients with erectile dysfunction and chronic prostatitis // *Sechenovsky vestnik*. 2013; 2: 33–40.]
15. Тарусин Д.И., Зубарев А.Р., Корякин М.В., Акопян А.С., Есилевский Ю.М. и др. Варикоцеле у детей и подростков — клинико-эхографические параллели // *Ультразвуковая и функциональная диагностика*. 2000; 4: 115–125
[Tarusin D.I., Zubarev A.R., Koryakin M.V., Akopyan A.S., Esilevsky Yu.M. et al. Varicocele in children and adolescents — clinical and sonographic parallels // *Ultrazvukovaya i funktsionalnaya diagnostika*. 2000; 4: 115–125.]
16. Глыбочко П.В., Камалов А.А., Есилевский Ю.М. Способ выбора препарата для лечения эректильной дисфункции. Патент на изобретение RUS 2456912/ 28.02.2011.
[Glybochko P.V., Kamalov A.A., Esilevsky Yu.M. The method for selecting a treatment for erectile dysfunction. The patent for the invention RUS 2456912 / 28.02.2011.]
17. Глыбочко П.В., Камалов А.А., Есилевский Ю.М. Способ дифференциальной диагностики генеза эректильной дисфункции. Патент на изобретение RUS 2460462 /28.02.2011.
[Glybochko P.V., Kamalov A.A., Esilevsky Yu.M. The method of differential diagnosis genesis of erectile dysfunction. The patent for the invention RUS 2460462 /28.02.2011.]
18. Есилевский Ю.М. Новые подходы к диагностике и лечению простатопатий // *Биомедицинская радиоэлектроника*. 2001; 5–6: 40–52.
[Esilevsky Yu.M. New approaches to diagnosis and treatment of prostate // *Biomeditsinskaya radioelektronika*. 2001; 5–6: 40–52.]
19. Есилевский Ю.М. и соавт. Хроническая тазовая боль — ишемическая болезнь таза(?) // Хроническая тазовая боль. Научные тезисы международного междисциплинарного симпозиума. *Н. Новгород*, 16–17 июня 2008 г. С. 10–11.
[Esilevsky Yu.M. et al. Chronic pelvic pain — ischemic disease of the pelvis (?) // Chronic pelvic pain. Scientific abstracts international interdisciplinary symposium. *N. Novgorod*. 16–17 June 2008. P. 10–11.]

20. Есилевский Ю.М. и др. Хронический простатит категории III B — гемодинамическая простатопатия (ишемическая болезнь предстательной железы)? // II-я научно-практическая конференция «Актуальные вопросы урологии». Тезисы. *М.*, 2010. С. 140–141.
[Esilevsky Yu.M. et al. Chronic prostatitis of category III B — hemodynamics of prostate (ischemic disease of the prostate gland)? // II-nd scientific-practical conference «Actual problems of urology». Abstracts. *M.* 2010: 140–141.]
21. Есилевский Ю.М. Гемодинамическая простатопатия как одна из причин хронического простатита категории III B Сб. тезисов VII международного конгресса ПААР // *Андрология и генитальная хирургия*. 2012; 2: 39
[Esilevsky Yu.M. Hemodynamics of prostate as one of the causes of chronic prostatitis of category III In Proc. Abstracts of the VII International Congress PAAR // *Andrologiya i genitalnaya khirurgiya*. 2012; 2: 39.]
22. Есилевский Ю.М. Нарушение кровообращения простаты (гемодинамическая простатопатия) как одна из причин синдрома хронической тазовой боли. X Конгресс «Мужское здоровье». Минск, 22-24 мая 2014 г. С. 62-64.
[Esilevskiy Yu.M. Prostate gland circulation disorder (hemodynamic prostatopathy) as one of the causes of chronic pelvic pain syndrome. X Congress "Man's Health" Minsk, 22-24 may 2014. P. 62-64]
23. Esilevskiy Yu.M. Prostate gland circulation disorder (hemodynamic prostatopathy) as one of the causes of chronic prostatitis (CP) III B category. – Internationaler medizinischer Kongress Euromedica Hannover 2014. 5-6 june 2014. Programm Abstracts P. 51 – 52.

УДК 616–002–008.953–092+51–76

В.Н. Сахаров,
аспирант Первого МГМУ им. И.М. Сеченова

П.Ф. Литвицкий,
д.м.н., чл.-корр. РАН, профессор, заведующий кафедрой патофизиологии Первого МГМУ им. И.М. Сеченова

V.N. Sakharov,
post-graduate of the I.M. Sechenov First MSMU

P.F. Litvitsky,
MD, corresp. member of RAS, prof., head of the chair of pathophysiology of the I.M. Sechenov First MSMU

МАТЕМАТИЧЕСКОЕ МОДЕЛИРОВАНИЕ ПРОЦЕССА ПЕРЕПРОГРАММИРОВАНИЯ МАКРОФАГОВ ПРИ ВОСПАЛЕНИИ И РЕАЛИЗАЦИИ ИММУННЫХ РЕАКЦИЙ: ПРЕГРАДЫ И ПЕРСПЕКТИВЫ

MATHEMATICAL MODELING OF MACROPHAGE REPROGRAMMING DURING INFLAMMATION AND IMMUNITY PROCESSES: OBSTACLES AND OPPORTUNITIES

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ:
Петр Францевич Литвицкий, заведующий кафедрой патофизиологии
Адрес: 119991, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2.
Телефон: 8 (985) 769–07–38
E-mail: litvicki@mma.ru
Статья поступила в редакцию: 19.12.2014
Статья принята к печати: 22.01.2015

CONTACT INFORMATION:
Petr Frantsevich Litvitsky, head of the chair of pathophysiology
Address: 8/2 Trubetskaya str., Moscow, 119991
Tel.: 8 (985) 769–07–38
E-mail: litvicki@mma.ru
The article received: 19.12.2014
The article approved for publication: 22.01.2015

Аннотация. В обзоре литературы анализируется проблема математического моделирования опосредованных макрофагами процессов воспаления и иммунопатологических состояний в организме человека. Особое внимание уделено моделированию механизмов управления экспрессией генов и перепрограммирования фенотипа макрофагов.

Annotation. This mini-review is devoted to the problem of mathematical modeling of macrophage-related processes during inflammation and immunopatohological states, especially regarding the aspect of the modeling of gene expression modulatory mechanisms and macrophage reprogramming.

Ключевые слова. Математическое моделирование, макрофаг, перепрограммирование, воспаление, иммунопатологические состояния.

Keywords. Mathematical modeling, macrophage, reprogramming, inflammation, immunopathological states.

Макрофаги являются необходимым компонентом системы иммунобиологического надзора организма. Функции этих клеток разнообразны, а эффекты могут быть биологически как положительными, так и негативными.

Целенаправленное изменение экспрессии определенных генов макрофагов — это ключевая задача в достижении возможности управлять их многочисленными эффектами. Перепрограммирование фенотипа макрофагов становится все более обсуждаемым в литературе. Очевидно, что при исследовании возможностей перепрограммирования фенотипа макрофагов встает важный вопрос: какую модель для этого выбрать? Приоритет, конечно, остается за биологическими моделями, т. к. для создания формализованных моделей необходимо максимально точное представление об основных закономерностях изучаемого процесса. Тем не менее, математическое моделирование остается весьма важным и полезным методом при изучении проблемы перепрограммирования макрофагов.

Процесс активации макрофагов является весьма сложным: он зависит от многих факторов. Формирование того или иного фенотипа макрофага во

многом определяется микроокружением клеток: — веществами, вырабатываемыми соседними клетками; — диффузией медиаторов из системного кровотока в очаг воспаления или иммунопатологического процесса (при действии на резидентные макрофаги); — активацией моноцитов в кровотоке, что приводит к их миграции в очаг повреждения. Важно также соотношение стимулов различной биологической направленности, действующих на макрофаги, так как именно ими определяется конкретный набор генов, которые будут экспрессироваться. Тем не менее, роль одних лишь стимулов не абсолютна — вслед за активацией рецепторов реализуется ряд каскадных процессов с участием вторичных и третичных посредников, факторов транскрипции (в итоге) и, наконец, после формирования матричной РНК — трансляция и синтез самих молекул, которые и будут определять фенотип и эффекты каждого конкретного макрофага. Сложность процесса активации макрофагов сочетается с относительной линейностью его этапов: теоретически уже это является предпосылкой эффективного управления процессом, т. к. модификация одного этапа активации отразится на каждом последующем.

Важна также надежность способа целенаправленного влияния именно на макрофаги, а не на другие клетки, чтобы не вызвать в них негативных или фатальных изменений. Очевидно, что прицельное воздействие на синтез белка на рибосомах является весьма проблематичной задачей, которая в современной медицине решается, к примеру, в направлении блокирования синтеза белка в отдельных клетках, но не конкретных белков в данной клетке.

Более реальным, а главное простым методом, представляется воздействие на клетку на этапе до взаимодействия ее рецепторов с активирующими стимулами или на этапе реализации сигнальных путей (вплоть до трансляции).

Важную роль в понимании таких сложных процессов и в прогнозировании их развития играет моделирование. И, конечно, значимую роль среди всех моделей патологических (и физиологических) процессов играют формализованные математические модели. Если смотреть на процесс активации макрофагов сам по себе (как в норме, так и при патологии), то становится очевидно, что в нем можно выделить много переменных. Это значительно усложняет и утяжеляет математическую модель. Поэтому важно помнить о скорости процессов (более медленный процесс изменения переменной при определенных условиях может быть заменен на константное значение и т.д.), а также о целях моделирования. Важно и то, что постоянно появляются новые сведения, которые вносят весьма существенные и нередко противоречивые данные.

С этих позиций заслуживающим пристального внимания представляется работа Hashimoto D. et al. (2013), в которой показано, что резидентные (тканевые макрофаги) являются фактически самодостаточными клеточными популяциями и не требуют (либо требуют минимально) восполнения за счет моноцитов крови. В их исследовании на нескольких биологических моделях показано, что именно сами резидентные макрофаги самостоятельно пролиферируют и восполняют свой собственный пул в ситуациях, приводящих к снижению их числа. Так, использование CD169-DTR животных позволило авторам, не изменяя численности дендритных клеток и моноцитов, элиминировать конкретные типы резидентных макрофагов) [1].

Существуют и другие факты. Например, при ретикулярной дисгенезии (наследственном первичном иммунодефиците, когда недостаточны количество, фагоцитарная активность и подвижность моноцитов и нейтрофилов крови) в дерме и атрофически измененных лимфоузлах резидентные макрофаги представлены в нормальном количестве [1]. Кроме этого, в 2011 г. показано, что при пневмонии и перитоните ключевым звеном в накоплении макрофагов в очаге воспаления является именно их пролиферация (а не привлечение клеток из крови) [2].

Исследование Hashimoto D. et al. (2013) весьма актуально, так как его результаты обострили вопрос о том, как же разделены роли резидентных макрофагов и циркулирующих моноцитов в процессах иммунитета, иммунопатологических реакций, репарации и др. [1]. Отсюда возникают и другие вопросы: например, на какой пул клеток возложить «ответственность» за эффекты М1 или М2 активации макрофагов? Конечно, моноциты также участвуют в процессах воспаления, мигрируя в ткани, но (при условии, что они минимально участвуют в восстановлении пула резидентных макрофагов) можно ли говорить, например, что фиброзу и формированию гранулем (процессам, которые поддерживают тканевые иммунные клетки) способствует активация клеток, произошедших из моноцитов? Более того, имеют ли общебиологическое значение (в т. ч. в приложении к человеку!) результаты исследований процесса активации макрофагов, проведенные на культурах клеток, источником которых послужили циркулирующие моноциты? Объективное понимание этих вопросов важно и для формализации указанного процесса: что именно отразить в дифференциальном уравнении — хемотактическую миграцию моноцитов или же преимущественно местную пролиферацию резидентных макрофагов?

В качестве примеров рассмотрим несколько математических моделей «поведения» макрофагов. В первую очередь, целесообразно обратить внимание на то, что существующие в медицинской литературе математические модели «поведения» лейкоцитов в различных условиях могут рассматривать макрофаг либо как активированную, либо как покоящуюся

клетку, не акцентируясь на различиях внутри популяции активированных макрофагов. Это оправдано конкретными практическими задачами моделирования. К примеру, при математическом описании скорости изменения численности бактерий при легочной инфекции S. pneumoniae Smith A.M. et al. (2011) рассматривают альвеолярные макрофаги как совокупность активированных взаимодействием с бактериями (активно вырабатывающих цитокины) и покоящихся [3].

Su B. et al. (2009) при математическом моделировании иммунного ответа в тканях использовали целый ряд уравнений. При этом в тех, которые описывают количество покоящихся и активированных макрофагов, учитывают в т. ч. естественную смерть макрофагов, процессы их активации и миграции. Важно, что в этой работе активация макрофагов определялась соотношением способствующих активации или препятствующих ей стимулов Т-клеток (это отражалось с помощью специального коэффициента) [4].

В диссертации «Mathematical modeling of MHC class II mediated immune responses in tissues» при моделировании иммунного ответа Zhou W. (2010) в т.ч. рассматривает и процесс активации макрофагов, выделяя врожденную (индуцируемую компонентами микробов с продукцией провоспалительных цитокинов), классическую (опосредуемую таким фактором, как IFN-γ), гуморальную (через рецепторы к антителам или комплементу) и альтернативную (при воздействии таких цитокинов, как IL-4 и IL-13) активацию. При этом в модели учтена возможность доминирования сигналов классической активации, альтернативной активации и ингибиторных влияний Т-регуляторных клеток [5].

$$\frac{dM_{un}}{dt} = M - \frac{k_2 \times M_{un} \times IL_1}{IL_1 + c(IL_1)} - \frac{k_3 \times M_{un} \times T_\alpha}{T_\alpha + c(T_\alpha)} - \frac{k_4 \times M_{un} \times IL_{10}}{IL_{10} + c(IL_{10})} - \mu \times M_{un}$$

Тем не менее, для изучения процесса перепрограммирования фенотипа макрофагов необходимо отразить именно различия между активированными макрофагами. Поэтому необходимо остановиться на модели, предложенной для процесса постинфарктного ремоделирования миокарда Wang Y. et al. (2012). Их модель основана на ряде допущений, в т. ч. исходит из условия, что основным источником поддержания плотности неактивированных макрофагов является привлечение моноцитов крови [6]. Количество таких макрофагов (M_{un}) по Wang Y. et al. (2012) можно охарактеризовать следующим образом:

где M отражает постоянный уровень дифференцировки моноцитов в неактивированные макрофаги, а остальные звенья уравнения показывают расход таких макрофагов. Так, произведения k_2*M_{un} и k_3*M_{un} отражают формирование M1 макрофагов при взаимодействии с IL1 и TNF-α (описаны уравнением Хилла, где c(N) можно охарактеризовать как эффективность взаимодействия между клеткой и веществом N), а k_4*M_{un} показывает формирование M2 макрофагов под действием IL-10. Авторы также учитывают эмиграцию клеток из очага воспаления с постоянной скоростью μ [6].

$$\frac{dM_1}{dt} = \frac{k_2 \times M_{un} \times IL_1}{IL_1 + c(IL_1)} - \frac{k_3 \times M_{un} \times T_\alpha}{T_\alpha + c(T_\alpha)} + k_1^l \times M_2 - k_1 \times M_1 - \mu \times M_1$$

Для описания скорости изменения числа M1 и M2 макрофагов Wang Y. et al. (2012) используют те же компоненты: формирование фенотипов под действием специфических стимулов (выбраны однако, как и выше, только IL-1 и TNF-α для M1 и IL-10 для M2), эмиграцию клеток из очага альтерации и, что особенно важно — взаимопереход одного фенотипа макрофага в другой (со скоростью перехода M2 макрофагов к M1 фенотипу k^l_1, а M1 к M2 фенотипу — k_1) [6]:

$$\frac{dM_2}{dt} = \frac{k_4 \times M_{un} \times IL_{10}}{IL_{10} + c(IL_{10})} - k_1^l \times M_2 + k_1 \times M_1 - \mu \times M_2$$

Стоит также отметить, что используемые в каждом из вышеприведенных уравнений концентрации M1 или M2 стимулов описываются авторами как переменные в отдельных дифференциальных уравнениях [6].

На основании результатов компьютерных симуляционных испытаний математической модели Wang Y. et al. (2012) продемонстрировали возможную цепь событий после начала формирования инфаркта миокарда: от 0 до 3 сут инфаркта миокарда количество M1 макрофагов нарастало быстрее, чем M2. На 10 сут макрофаги M2 фенотипа преобладали над M1 макрофагами, что хорошо согласуется с экспериментальными данными [6].

Как уже упоминалось, моделировать можно и внутриклеточные процессы: взаимодействие молекул, регуляцию экспрессии генов при активации макрофагов. Так, отечественными учеными (Nedosekina E.A. et al., 2002) создана математическая модель взаимодействия генов, «ответственных» за активацию макрофагов под воздействием липополисахарида и IFN-γ. Эта модель содержит описание в т. ч. 306 элементарных процессов, роли 37 генов, а также большого количества белков и других молекул [7].

Таким образом, при математическом моделировании процессов, связанных с жизнедеятельностью макрофагов, имеется весьма важная проблема: происходит ли пролиферация макрофагов in situ из резидентных макрофагов или же из моноцитов крови? Очевидно, что при построении математических моделей процесса активации макрофагов (как классического, так и альтернативного) необходимо учитывать и длительность процесса, и включение стресс-реакции с секрецией глюкокортикоидов (способствующих приобретению М2 фенотипа), и развитие, на определенном этапе воспалительного процесса, гуморального иммунного ответа (так называемые макрофаги М-II). В то же время сама скорость пролиферации макрофагов может выражаться как некая константа, не зависящая от внешних причин. Однако важен учет хотя бы основных ростовых факторов, что потребует введения в систему дополнительных дифференциальных уравнений.

В связи с этим важно заметить, что математическая модель Wang Y. et al. (2012) отражает основные закономерности процесса активации макрофагов. Подобный подход может послужить базой для создания других математических моделей, которые позволят прогнозировать не только процесс активации, но и управление им.

Список литературы

1. Hashimoto D., Chow A., Noizat C. et al. Tissue-resident macrophages self-maintain locally throughout adult life with minimal contribution from circulating monocytes // *Immunity*. 2013. Vol. 38. № 4. P. 792–804 URL: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3853406 (дата обращения: 11.10.2014);
2. Sica A., Mantovani A. Macrophage plasticity and polarization: in vivo veritas // *J. Clin. Invest.* 2012. Vol. 122. № 3. P. 787-95. URL: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3287223/ (дата обращения: 26.11.2014);
3. Smith A.M., McCullers J.A., Adler F.R. Mathematical model of a three-stage innate immune response to a pneumococcal lung infection // J. Theor. Biol. 2011. Vol. 276 № 1. P. 106-116 URL: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3066295/pdf/nihms-271793.pdf (дата обращения: 02.10.2014);
4. Su B., Zhou W., Dorman K. S., Jones D. E. Mathematical Modelling of Immune Response in Tissues // *Computational and Mathematical Methods in Medicine* Vol. 10. № 1. P. 9-38 URL: http://downloads.hindawi.com/journals/cmmm/2009/537013.pdf (дата обращения: 16.11.2014);
5. Zhou W. Mathematical modeling of MHC class II mediated immune responses in tissues (2010). Graduate Theses and Dissertations. Paper 11440. URL: http://www.lib.dr.iastate.edu/etd/11440 (дата обращения: 02.10.2014);
6. Wang Y., Yang T., Ma Y. Mathematical modeling and stability analysis of macrophage activation in left ventricular remodeling post-myocardial infarction // *BMC Genomics*. 2012. № 13 (Suppl 6):S21. 8 p. URL: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3481436/ (дата обращения: 11.10.2014);
7. Nedosekina E.A., Ananko E.A., Likhoshvai V.A. Construction of mathematical model of the gene network on macrophage activation under the action of IFN-γ and LPS // *Bioinformatics of Genom Regulation and Structure*. 2002. P. 156-159 URL: http://www.bionet.nsc.ru/meeting/bgrs_proceedings/papers/2002/BGRS_2002_2_046.pdf (дата обращения: 02.10.2014).

УДК 615.37:837.3–618.11.3

Ж.А. Каграманова,
д.м.н., ведущий научный сотрудник НИО «Репродуктивное здоровье женщины» НИЦ Первого МГМУ им. И.М. Сеченова

А.Н. Стрижаков,
д.м.н., академик РАН, профессор, заведующий кафедрой акушерства, гинекологии и перинатологии Первого МГМУ им. И.М. Сеченова

В.В. Малиновская,
д.б.н., профессор, заслуженный деятель науки России, заведующая лабораторией онтогенеза и коррекции системы интерферона ФГБУ НИЦ эпидемиологии и микробиологии им. Н.Ф. Гамалеи

В.С. Сускова,
д.м.н., профессор, врач-иммунолог Медицинского Центра «Диагностика»

Е.Н. Выжлова,
к.м.н., старший научный сотрудник лаборатории онтогенеза и коррекции системы интерферона «ФГБУ НИЦ эпидемиологии и микробиологии им. почетного академика Н.Ф. Гамалеи»

J.A. Kagramanova,
MD, leading researcher of the Department of «Reproductive Health of Woman» of Science Research Center of the I.M. Sechenov First MSMU

A.N. Strizhakov,
MD, Academician of RAS, Prof., Head of Department of Obstetrics, Gynecology and Perinatology of the I.M. Sechenov First MSMU

V.V. Malinovskaya,
BD, Prof., Honored scientist of Russia, Head of the Laboratory of ontogenesis and interferon system correction of the FPSU N.F. Gamalei CRC of epidemiology and microbiology

V.S. Suskova,
MD, Prof., Immunology physician of the Medical Center «DIAGNOSTICS»

E.N. Vyzhlova,
PhD, Senior Researcher of the Laboratory of ontogenesis and interferon system correction of the «FPSU N.F. Gamalei CRC of Epidemiology and microbiology»

ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ НАРУШЕНИЯ ИММУННОЙ СИСТЕМЫ ПРИ ГНОЙНЫХ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ОБРАЗОВАНИЯХ ПРИДАТКОВ МАТКИ

FUNCTIONAL VIOLATIONS OF IMMUNE SYSTEM AT PURULENT INFLAMMATORY FORMATIONS OF THE UTERUS APPENDAGES

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ
Жанна Артемовна Каграманова, ведущий научный сотрудник НИО «Репродуктивное здоровье женщины» НИЦ
Адрес: 119991 г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2
Телефон: 8 (499) 766–08–56
E-mail: jannakagramanova@rambler.ru
Статья поступила в редакцию: 24.02.2015
Статья принята к печати: 03.03.2015

CONTACT INFORMATION:
Janna Artemovna Kagramanova, leading researcher of the Department of «Reproductive Health of Woman» of Science Research Center
Address: 8/2 Trubetskaya str., Moscow, 119991
Tel.: 8 (499) 766–08–56
E-mail: jannakagramanova@rambler.ru
The article received: 24.02.2015
The article approved for publication: 03.03.2015

Аннотация. В статье представлены результаты комплексного клинико-иммунологического обследования больных гнойными воспалительными образованиями придатков матки. Дано клиническое и иммунопатогенетическое обоснование выбора хирургического лечения и послеоперационной иммунореабилитации. Разработана тактика послеоперационной иммунореабилитации с использованием препарата рекомбинантного интерферона-α2b у больных с тяжелыми формами гнойных воспалительных образований придатков матки.
Annotation. The paper presents the results of complex immunological examinations of the patients with purulent inflammatory formations of the uterus appendages. Clinical and immunopathogenetic evidence of choice of the surgical treatment and postoperative immunorehabilitation are provided. Tactics of postoperative immunorehabilitation with use a recombinant interferon-α2b are developed in patients with heavy forms of purulent inflammatory formations of the uterus appendages.

Ключевые слова. Гнойные воспалительные образования придатков матки, рекомбинантный интерферон-α2b, иммунный статус, послеоперационная иммунореабилитация.
Keywords. Purulent inflammatory formations of uterus appendages, recombinant interferon- α2b, immune status, postoperative immunorehabilitation.

ВВЕДЕНИЕ

В патогенезе гнойных воспалительных образований репродуктивной системы женщины важную роль играют нарушения взаимодействия между иммунокомпетентными клетками врожденного и адаптивного звеньев иммунной системы, которые обеспечиваются цитокинами [1–3].

Цель исследования: разработка комплексной клинико-иммунологической диагностики и терапии гнойных воспалительных образований придатков матки, на основании изучения новых данных патогенеза.

МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Обследовано 68 женщин с гнойно-воспалительными образованиями придатков матки в возрасте от 30 до 45 лет. Средний возраст составил 35,4±5,9 лет. Длительность заболевания составила от 3 ч до 4 дней.

При бимануальном обследовании у больных с гнойными воспалительными образованиями отмечены болезненность в области придатков, мягковатые болезненные при пальпации трубы и усиление боли при смещении матки. При трансвагинальном ультразвуковом обследовании на эхограмме у больных гнойным сальпингитом наблюдали утолщенные, расширенные и вытянутые маточные трубы с повышенным уровнем звукопроводимости, а также зону пониженной плотности в области прямокишечно-маточного углубления, что свидетельствовало о наличии серозного или серозно-гнойного выпота. Пиосальпинкс визуализировали с наличием плотной капсулы. Клинический анализ крови выявил повышение СОЭ от 20 до 57 мм/ч. У 20% больных отмечено умеренное снижение гемоглобина до 110 г/л.

При серодиагностике инфекций у 23,5% больных обнаружены высокие титры антител к вирусу простого герпеса (HSV 2 типа) в сочетании с цитомегаловирусной инфекцией (CMV). У 44,1% женщин выявлена бактериальная аэробно-анаэробная инфекция (в т. ч. условно-патогенные возбудители энтерококки, кишечная палочка стрептококки, стафилококки). Среди аэробной инфекции наиболее часто встречались: E. colli (27%), Peptostreptococcus intermedius (20%), Streptococcus pyogenes (9%), Bacteroides fragilis (15%). Преобладание смешанной вирусно-бактериальной инфекции было отмечено у 32,3% женщин.

При иммунологическом исследовании у 67,6% больных до лечения проведен анализ популяций иммунокомпетентных клеток. У всех женщин выявлен в крови лейкоцитоз нейтрофильного типа, превышающий 10Ч10^9/л. Из них у 34,7% отмечено снижение общего количества лимфоцитов, Т-лимфоцитов CD3+, абсолютных и относительных показателей субпопуляции лимфоцитов CD4+ и CD8+ без нарушения баланса иммунорегуляции, что характерно для интоксикации при наличии бактериальной инфекции, приводящей к гнойным осложнениям. У 38,5% выявлен низкий иммунорегуляторный индекс за счет снижения обеих популяций Т-клеток CD4+ и CD8+ (1,43±0,16). Иммунорегуляторный индекс был в норме (1,87±0,04) у 29,1% женщин.

Одним из механизмов снижения субпопуляции (CD4+) Т-лимфоцитов (CD8+) мы наблюдали повышение уровня (CD95+) с маркером аппоптоза клеток. Пониженный уровень HLA DR+ и NK (CD16+56+) сопровождался низким уровнем продукции (CD4+) Т-лимфоцитов, что характеризовало снижение противовирусного иммунитета.

У женщин со сниженным количеством цитотоксических лимфоцитов (CD8+), наблюдали снижение уровня (CD16+56+) NK-клеток (6,35±1,4%) (при норме 10–17%) и угнетение фагоцитоза (55,5±4,32), (при норме 70–80%) клеток, способных образовывать фагосому. У 67,6% больных выявлено повышение количества лимфоцитов, несущих маркеры апоптоза (CD95+), что сопровождалось снижением абсолютных и относительных показателей зрелых В-лимфоцитов (3,63±0,75%) (при норме 8–12%), обусловленным влиянием микробных возбудителей и анаэробов. Нарушения функции клеточного звена иммунитета обусловлены наличием смешанной инфекции. Длительная (более 5 лет) персистенция вирусной инфекции приводила к развитию осложненных форм гнойного сальпингоофорита за счет снижения общего количества NK-клеток и количества фагоцитирующих клеток, что способствовало развитию вторичных бактериальных инфекций в связи с угнетением защитных функций иммунокомпетентных клеток.

При исследовании гуморального иммунитета у 57,3% женщин была выявлена тенденция к снижению уровня сывороточного IgA (1,75±0,15 г/л), что обусловливало хронизацию воспалительного процесса. Уровень сывороточного IgG у 10,2% женщин выше нормы (17,85±3,28 г/л), у 10,2% — в норме (12,85±0,73 г/л). У 44,1% женщин титры IgG ниже нормального показателя (10,3±0,78 г/л), характерного для нарушения продукции нейтрализующих антител.

Таким образом, у больных с гнойными воспалительными образованиями придатков матки наблюдали нарушение иммунного ответа *по бактериальному или вирусно-бактериальному типу*.

Оценка *цитокинового статуса* показала, что при хроническом гнойном образовании придатков матки, осложненном пельвиоперитонитом, в сыворотке крови уровни TNF-α были увеличены в 6 раз, IL1β — до 20 раз ($p<0,05$), с одновременным повышением уровня противовоспалительных цитокинов IL4, IL1-RA, IL10, а также IL8 в 3 раза, что характер-

но для распространенного системного воспаления. Значительное повышение в сыворотке крови уровней провоспалительных цитокинов TNF-α, IL1β сопровождалось активацией гуморального звена иммунитета по Th2 типу ответа с наличием деструктивных процессов в очаге воспаления, а также снижением уровня иммунорегуляторных субпопуляций (CD4+ и CD8+) за счет интоксикации и увеличения опосредованного апоптоза (CD95+).

Таким образом, выявлена четкая зависимость между уровнями продукции провоспалительных цитокинов в сыворотке крови TNF-α, IL-1β, IL-6, IL-8, состоянием тяжести клинических проявлений и степенью развития воспалительного процесса. У больных тяжелой формой заболевания продукция IL-2 была выше по сравнению с больными со среднетяжелым течением заболевания. Чем больше выражены клинические симптомы воспалительного процесса, тем выше уровень регуляторного цитокина IL-2 (с повышением эффекторных CD8+ цитотоксических лимфоцитов).

Резервные способности противоинфекционной защиты иммунокомпетентных клеток определяли по соотношению показателей индуцированной продукции цитокинов к уровню спонтанной продукции для обоснования и разработки лечения. Показатели спонтанной и индуцированной продукции цитокинов представлены в табл. 1.

Отмечено снижение уровней индуцированной продукции всех исследуемых цитокинов, по сравнению со спонтанными значениями и контролем, а также снижен индекс стимуляции <1, что связано с ослаблением резервов противоинфекционной защиты иммунокомпетентных клеток и свидетельствует о необходимости иммунозаместительной терапии препаратом рекомбинантного интерферона-α2b.

При исследовании интерферонового статуса в фазе обострения воспаления у 65 (95,5%) женщин отмечено снижение продукции клетками крови ИФН-α и ИФН-γ, повышение содержания сывороточного интерферона до 8 пг/мл у 50% больных. У больных с гнойными тубоовариальными образованиями с давностью воспалительного процесса от 5 до 8 лет наблюдали снижение продукции лейкоцитами ИФН-α у 67,64% на 70%, у 23,52% — на 60%, у 8,8% — на 50%. У больных с повышенным уровнем сывороточного ИФН выявлен низкий уровень индуцированной ФГА продукции ИФН-γ, из них: у 4,4% — на 50%, у 23,5% — на 60%, у 10,2% — на 70%, у 11,7% — на 80%.

В зависимости от тяжести течения воспаления, консервативное лечение получили 7,4%, малоинвазивное хирургическое лечение — 47% женщин без развития выраженного спаечного процесса и пельвиоперитонита, лапаротомия выполнена у 45,5% женщин с развитием пельвиоперитонита и/или выраженного спаечного процесса. Консервативное комплексное фармакологическое лечение провели у больных с односторонним гнойным воспалением придатков матки, без развития пельвиоперитонита и выраженного спаечного процесса.

Трансвагинальная лечебно-диагностическая пункция заднего свода влагалища, дренирование, полная эвакуация гнойной жидкости с использованием антибактериальной терапии и последующая санация полости гнойного образования придатков матки раствором антисептика выполнена у 12 (17,6%) больных. Размер абсцесса яичника составил от 4 до 7 см в диаметре.

При отсутствии эффекта от консервативного лечения в течение 24–48 ч. у 29,4% больных с гнойным воспалительным образованием придатков матки выполняли лапароскопию, что позволило получить выраженный лечебный эффект. Лапароскопическая сальпингэктомия и/или резекция яичника, санация брюшной полости выполнена у 29,4%.

При лапароскопии было обнаружено, что у 15% больных с острым двусторонним гнойным саль-

Таблица 1.

Спонтанная и индуцированная продукция цитокинов у больных гнойными воспалительными образованиями придатков матки

Клинический диагноз	Продукция цитокинов (пг/мл)	TNF-α	IL1β	IL6	IL8	IL2	IL4	ИЛ1-RA
Гнойные воспалительные образования придатков матки	Спонтанная продукция	304± 43*↑	105± 141*↑	765± 92*↑	350± 61*↑	3,4± 0,3*↑	116± 18*↑	554± 84*↑
	Индуцированная продукция	100± 18,1*↓	165± 24*↓	579± 75*↓	183± 28*↓	2,2± 0,2*	70± 17*↓	471± 63*↓
	Индекс стимуляции: индуцированная/спонтанная	0,32	0,14	0,75	0,52	0,64	0,6	0,85
Группа контроля	Спонтанная продукция	30–50	0–50	30–50	30–100	0–0	30–50	0–500
	Индуцированная продукция	*500–3000*	*1000–5000*	*1000–3000*	*1000–5000*	*2–10*	*100–400*	*1000–5000*

Примечание: * ($p < 0,05$) к группе контроля

пингитом обе маточные трубы отечны, утолщены, при надавливании из ампулярного отдела выделялся гной в брюшную полость (до 500 мл), выполнена санация и дренирование брюшной полости.

Желатиноподобные спайки визуализировали у 22% больных гнойным сальпингоофоритом, которым выполнили сальпингооовариолизис, санацию брюшной полости. Сальпингэктомию произвели у 16,1% больных с развитием пиосальпинкса на фоне рецидивирующего сальпингита с окклюзией маточных труб.

Тактика ведения больных с гнойными образованиями придатков матки включала традиционное хирургическое лечение у женщин с двусторонними тубооваариальными образованиями, осложненными развитием распространенного пельвиоперитонита и/или выраженного спаечного процесса с вовлечением петель кишечника и с отсутствием положительной динамики от проведения антибиотикотерапии в течение 48 ч. По срочным показаниям оперировано 15 (22%) женщин. Срок с момента госпитализации до операции — от 12 ч до 4 суток.

Больным (45,5%) старше 40 лет, при наличии родов в анамнезе, с образованием двустороннего пиовара, пиосальпинкса, тубооваариального абсцесса, гнойного эндомиометрита, с развитием пельвиоперитонита на фоне длительного использования ВМК в сочетании с миомой матки, эндометриоза, произвели субтотальную гистерэктомию с придатками или пангистерэктомию. Дополнительный объем хирургического вмешательства включал экстирпацию сальника (5,8%), аппендэктомию (1,4%) при вовлечении аппендикулярного отростка в гнойный процесс, резекцию тонкого или сигмовидного отделов кишки (2,9%) при наличии их перфорации. Из сопутствующих экстрагенитальных воспалительных нозологий чаще встречались межкишечный абсцесс, вторичный аппендицит, перфорация толстой кишки, гнойный оментит. Морфологическая диагностика удаленных органов подтверждала наличие множественной лейомиомы тела матки, эндометрий пролиферативного типа с лимфолейкоцитарной инфильтрацией, пиосальпинкс, перисальпингит, пиовар, периофорит.

Тактика оперативного вмешательства зависела от давности заболевания, степени распространения гнойного образования, наличия сопутствующих гнойных поражений, степени развития спаечного процесса и возраста пациентки.

С учетом чувствительности микроорганизмов к антибиотикам у больных с гнойными воспалительными образованиями придатков матки использовали карбапенемы (меронем), цефалоспорины III-IV поколений (цефтриаксон и др.), полусинтетические комбинированные пенициллины (амоксиклав) и фторхинолоны (ципрофлоксацин, квинтор) в сочетании с введением в брюшную полость диоксидина и метронидазола в/венно.

После традиционного хирургического лечения определяли степень восстановления функции иммунной системы по оценке продукции цитокинов, в качестве иммунопатогенетических параметров для обоснования и разработки алгоритма послеоперационной реабилитации у 31 (45,5%) женщин. В 1 сутки после традиционной лапаротомии концентрация в сыворотке крови провоспалительных цитокинов IL1β, IL-6, IL-8, TNF-α оставалась выше нормы, в то время как уровни противовоспалительных цитокинов (IL1-RA) также были повышены, что подтверждало остаточные явления воспалительного процесса, активацию в ответ на операционную травму и соответствовало раннему послеоперационному периоду. Продукция цитокинов в 1 сутки после операции до иммунотерапии представлена в табл. 2.

Таблица 2.

Продукция цитокинов в первые сутки после операции у больных с гнойными воспалительными образованиями придатков матки

Концентрация цитокинов (пг/мл)	IL1RA	IL1β	TNFα	IL6	IL2	IL4	IL8
В сыворотке крови (осн. гр.)	690±67	412±41	90±9	24±2,4	0,9±0,1	60±6	158±15,6
Группа контроля	до 260	0,4±0,04	26–41	28–32	0–0	105±100	29–58
Спонтанная продукция (осн.)	545±44	1105±100↑	156±15↑	63±6,3↑	0,4±0,04	200±19	300±29↑
Группа контроля	0–500	0–50	30–50	30–50	0–0	30–50	30–100
Индуцированная продукция (осн. группа)	520±50	165±14↓	145±14↓	138±14↓	0,3±0,03	104±15	190±18↓
Индуцированная продукция (группа контроля)	1000–5000	1000–5000	500–3000	1000–3000	2–10	100–400	1000–5000
Индекс стимуляции	0,9	0,14	0,92	2,19	0,75	0,52	0,63

Примечание:* — $p<0,05$ по отношению к группе контроля

Индекс стимуляции всех цитокинов в первые сутки после операции до начала иммунотерапии был <1 (по сравнению со здоровыми >1), кроме IL6>1. Уровень IL6 отражал острофазную защитную адаптационную реакцию на наркоз, операцию и раневую операционную травму. Это свидетельствовало о сохранении острой защитной воспалительной реакции после операции. Уровень IL1β в 1 сутки после операции в сыворотке крови был выше нормы в 7 раз, TNFα выше нормы в 2 раза. Это характеризовало активацию воспаления, связанного с инфекцией. Сывороточные уровни IL1β и TNFα свидетельствовали о высокой степени выраженности воспалительного ответа. Повышение уровня GCSF было сопряжено с высоким уровнем нейтрофилов, что дало возможность прогнозировать дальнейшее послеоперационное ведение больных. Анализ спонтанной продукции цитокинов IL1β и TNFα позволил определить тяжесть течения. Одновременное повышение IL1β и рецепторного антагониста биологического регулятора генерализации воспалительного ответа-IL1RA свидетельствовало об активации адаптационной защитной воспалительной реакции и в ответ на оперативное вмешательство. Повышение *спонтанной* продукции IL1β, IL6, TNFα, IL8 с одновременным сдерживанием генерализации воспаления прогнозировало продолжающееся инфекционное нарастание воспаления, слабую степень регресса воспалительного процесса в раннем послеоперационном периоде, что явилось обоснованием для противовоспалительной терапии. Снижение индуцированной продукции провоспалительных цитокинов отражало снижение бактерицидности. Схема иммунопатогенеза гнойных воспалительных образований придатков матки представлена на рис. 1.

Рис. 1. Иммунопатогенез гнойных воспалительных образований придатков матки

Малоинвазивная хирургическая тактика лечения гнойных образований у 32 (47%) женщин позволила уже на 1–3 сутки после операции уменьшить интоксикацию, стабилизировать общее состояние. У больных с гнойными воспалительными образованиями, оперированных малоинвазивным доступом, органосохраняющие операции сопровождались наиболее благоприятным послеоперационным течением и способствовали более быстрому восстановлению гомеостаза. Общее состояние женщин после малоинвазивных вмешательств сопровождалось благоприятным послеоперационным периодом. Больные были выписаны домой на 7–8 сутки. После традиционной хирургической операции пациенток выписывали на 10–11 суток. Клиническая эффективность достигла 94% и 90% соответственно.

Тактику хирургического лечения определяли в зависимости от степени тяжести, распространения

Таблица 3.

Продукция цитокинов у больных после лечения гнойных воспалительных образований придатков матки

Концентрация цитокинов (пг/мл)	IL1-RA	IL-4	IL-2	IL-10	IL1 β	IL-6	TNF-α
В сыворотке крови	756±105,6↑	108±15,4↑	0,4	104±17,2↑	106±17,2↑	100± 16,6↑	65±10,2↑
Контроль	260	28	0	30–50	35	34	47
Спонтанная продукция	520±80,4	125±17,4↑	0,5	220±31,8↑	115±13,8↑	346±51,2↑	232±32,3↑
Контроль	0–500	30–50	0	30–50	0–50	30–50	30–50
Индуцированная	500±62,5↓	130±20,4↓	0,3	260±30,8↓	124±15,4↓	160±17,4↓	200±22,4↓
Контроль	1000–3000	100–400	2–10	1000–3000	1000–3000	1000–3000	500–3000
Индекс стимуляции: индуц./спонтан.	0,96	1,04	0,06	1,18	1,07	0,46	0,86

Примечание: * — p<0,05

давности воспалительного процесса. После традиционного чревосечения больным требовалась иммунореабилитация из-за тяжести воспалительного процесса, объема оперативного вмешательства, глубины и длительности наркоза. Полученные данные позволили разработать послеоперационную тактику иммунореабилитации в раннем периоде после хирургического удаления очага хронической персистирующей инфекции с включением иммунореабилитации препаратом виферон-500000 МЕ, содержащим рекомбинантный интерферон-α2b в комплексе с антиоксидантами № 30 на 1 курс.

Анализ продукции цитокинов через 2 недели после лечения представлен в табл. 3.

Как следует из табл. 3, сывороточные и спонтанные уровни провоспалительных цитокинов IL1β, TNF-α в динамике через 2 недели после лечения оставались выше нормы, что свидетельствовало о необходимости продолжения курса противовоспалительной терапии. Сохранение повышенного спонтанного уровня IL6 в послеоперационном периоде соответствовало степени тяжести послеоперационного течения.

Уровни противовоспалительных цитокинов оставались высокими, что также подтверждало незавершенность воспалительного процесса и явилось основанием для иммунокоррекции. Выявление низкой индуцированной продукции цитокинов свидетельствовало об истощении резервов противоинфекционной защиты иммунокомпетентных клеток, что обосновывало необходимость иммунореабилитации в послеоперационном периоде.

Через месяц после терапии препаратом виферон 500000 МЕ (по схеме 2 ректальные свечки в сутки с интервалом 12 ч), у 94,1% больных уровень продукции ИФН-α соответствовал показателям здоровых женщин, а ИФН-γ повышался на 50% (при норме от 500 до 1000 пг/мл), что свидетельствовало об эффективности иммунокоррекции.

Таким образом, проведенные нами исследования показали, что клиническая эффективность комплексного лечения зависела не только от тактики и объема хирургического вмешательства, степени распространения воспалительного процесса, тяжести течения, степени нарушения иммунной системы, но и от *своевременного устранения гнойного очага инфекции и проведения адекватной иммунокоррекции*. Учитывая, что хирургическое удаление гнойного очага инфекции является *основным методом лечения*, препарат виферон-500000 МЕ назначали в качестве иммунореабилитации после основного хирургического лечения. Тактику иммунокоррекции мы определяли в зависимости от степени нарушения иммунной системы. Оперативное вмешательство является стрессовым регулятором активации иммунной системы и развития воспаления как защитной адаптационной реакции. Прогностическим критерием регресса воспаления было отсутствие общих и местных клинических проявлений (восстановление температуры тела, отсутствие болей внизу живота, гнойных выделений из половых путей), по данным объективного обследования (симптомов раздражения брюшины) и контрольного инструментального обследования (отсутствие экссудата в брюшной полости, отеков, инфильтратов в полости малого таза, по данным контрольного УЗИ).

Анализ результатов лечения оперированных больных в срочном порядке выявил преимущества малоинвазивных методов лечения при наличии односторонней локализации гнойного образования, свежего воспалительного процесса, отсутствия спаечного процесса и пельвиоперитонита. Результаты настоящего исследования свидетельствуют о возможности проведения малоинвазивного лечения гнойных воспалительных образований придатков матки у больных без развития спаечного процесса и пельвиоперитонита.

Таким образом, у больных с гнойными воспалительными образованиями наблюдали многократное повышение в сыворотке крови уровня провоспалительных цитокинов, что сопровождалось активацией гуморального звена иммунитета по Th2 типу ответа, с наличием деструктивных процессов в очаге воспаления на фоне смешанной патогенной бактериально-вирусной инфекции. Выявление низких уровней индуцированной продукции цитокинов, по сравнению со спонтанными значениями, обусловлено отсутствием резервов противоинфекционной защиты иммунокомпетентных клеток, что позволило обосновать необходимость иммунокоррекции.

ВЫВОДЫ:

1. Проведенное комплексное клинико-иммунологическое исследование позволило выявить нарушения функции иммунной системы по инфекционно-воспалительному типу иммунного ответа.

2. Высокие уровни провоспалительных цитокинов являются маркером воспаления и прогностическим критерием степени тяжести и распространения воспалительного процесса, исхода, что дало возможность разработать адекватную тактику лечения и иммунореабилитации. Данные диагностические маркеры необходимо определять для оценки мониторинга иммунного статуса при гнойных воспалительных образованиях придатков матки. Повышение уровня спонтанной оксидазной активности нейтрофилов подтверждает развитие деструктивных процессов в эндотелии сосудов и нарушение функции матки и придатков, истощение бактерицидной функции нейтрофилов за счет преобладания вирусной инфекции.

3. Тяжесть функциональных нарушений иммунной системы зависела от клинической формы, ста-

дии, давности заболевания и степени распространения очага инфекции.

4. Выявлено три степени развития гнойных ВЗМП, требующих дифференцированного подхода к лечению и послеоперационной реабилитации:

– легкая степень гнойных воспалительных образований придатков матки небольших размеров без выраженных анатомических изменений, при которой имеет место консервативная антибактериальная терапия;

– средняя степень характеризует свежие, односторонние гнойные образования придатков матки без развития пельвиоперитонита и спаек, позволяющая на ранней стадии провести малоинвазивные методы хирургического удаления очага инфекции, что способствует быстрому выздоровлению, сохранению репродуктивной функции;

– тяжелая степень протекает с осложненным течением распространенных гнойных образований придатков матки, с развитием выраженного спаечного процесса и пельвиоперитонита, с вовлечением соседних органов и требует радикального хирургического лечения и последующей иммунореабилитации.

5. Выявленное у больных после лапаротомии глубокое истощение резервов противоинфекционной защиты иммунокомпетентных клеток позволяет обосновать послеоперационную иммунореабилитацию препаратом интерферона-α2b с антиоксидантами виферон как на системном, так и на локальном уровне, эффективность терапии которой составила 90%.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, проведенные исследования показали, что у молодых женщин с односторонним гнойным воспалительным образованием придатков матки, без выраженного спаечного процесса, необходимо выполнять лапароскопию или трансвагинальную пункцию с дренированием и широкой санацией. Это способствует быстрому восстановлению активности противоинфекционного ответа нейтрофилов, сдерживанию распространения воспалительного процесса, сохранению репродуктивной функции, снижению частоты послеоперационных осложнений. При распространенной форме и двусторонней локализации с развитием спаечного процесса и пельвиоперитонита на фоне внедрения патогенной (аэробно-анаэробной) инфекции, активации гуморального звена иммунитета по Th2 типу ответа и деструктивных процессах в очаге инфекции, целесообразно проводить радикальное удаление гнойного очага инфекции и в послеоперационном периоде иммунореабилитацию.

Список литературы

1. Гусев Е.Ю., Черешнев В.А. Системное воспаление: теоретические и методологические подходы к описанию модели общепатологического процесса. Часть 4. Динамика процесса // Патологическая физиология и экспериментальная терапия. 2014; 4: 4–16.
   [Gusev E.Yu., Chereshnev V.A. Systemic inflammation: theoretical and methodological approaches to the description of the model of general pathological process. Part 4: The dynamics of the process // Patologicheskaya fiziologiya i eksperimentalnaya terapiya. 2014; 4: 4–16.]
2. Гусев Е.Ю., Черешнев В.А. Системное воспаление: теоретические и методологические подходы к описанию модели общепатологического процесса. Часть 2. Эволюционные аспекты // Патологическая физиология и экспериментальная терапия. 2013; 1: 3–14.
   [Gusev E.Yu., Chereshnev V.A. Systemic inflammation: theoretical and methodological approaches to the description of the model of general pathological process. Part 2: Evolutionary aspects // Patologicheskaya fiziologiya i eksperimentalnaya terapiya. 2013; 1: 3–14.]
3. Симбирцев А.С., Громова А.Ю. Функциональный полиморфизм генов регуляторных молекул воспаления // Цитокины и воспаление. 2005; 4(1): 3–10.
   [Simbirtsev A.S., Gromova A.Yu. Functional gene polymorphisms of the molecules regulating inflammation // Tsitokiny i vospalenie. 2005; 4(1): 3–10.]

УДК 616.37–002

Н.А. Кузнецов,
к.м.н., доцент кафедры факультетской хирургии № 1 лечебного факультета Первого МГМУ им. И.М. Сеченова

N.A. Kuznetsov,
PhD, associate prof. of the chair of faculty surgery № 1 of the therapeutic faculty of the I.M. Sechenov MSMU

О МЕЖДИСЦИПЛИНАРНОМ ПОДХОДЕ К ОПЕРАЦИОННОМУ ПРОГНОЗИРОВАНИЮ

TO THE INTERDISCIPLINARY APPROACH IN OPERATIONAL FORECASTING

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ:
Николай Анатольевич Кузнецов, доцент кафедры факультетской хирургии № 1
Адрес: 119992, г. Москва, ул. Б. Пироговская, д. 6, стр. 1
Телефон: 8 (499) 248–75–66
E-mail: doc.nikkuz@yandex.ru
Статья поступила в редакцию: 15.01.2015
Статья принята к печати: 25.02.2015

CONTACT INFORMATION:
Nikolaj Anatolievich Kuznetsov, associate prof. of the chair of faculty surgery № 1
Address: 6–1 B. Pirogovskaya str., Moscow, 119992
Tel.: 8 (499) 248–75–66
E-mail: doc.nikkuz@yandex.ru
The article received: 15.01.2015
The article approved for publication: 25.02.2015

Аннотация. Настоящая статья завершает цикл работ, посвященных теоретическим и практическим аспектам хирургического риска. В ней описываются теоретические и общелогические методы исследования этого сложного и неоднозначного явления, подчеркивается необходимость и целесообразность использования междисциплинарного подхода в решении проблемы индивидуального прогнозирования в плановой хирургии.

Annotation. This article concludes the series of papers devoted to theoretical and practical aspects of surgical risk. It describes the theoretical and general logical methods of investigation of this complex and ambiguous phenomenon, emphasizes the need for and feasibility of using a multidisciplinary approach to solving the problem of individual prognosis in a planned surgery.

Ключевые слова. Философское определение риска, операционный риск, прогноз в плановой хирургии, междисциплинарный подход в операционном прогнозировании.

Keywords. Philosophical definition of risk, operational risk, prognosis planned surgery, a multidisciplinary approach in operational forecasting.

В факультетской хирургической клинике им Н.Н. Бурденко Первого МГМУ им. И.М. Сеченова с 1991 г. проводится исследование операционного риска [1, 2]. В настоящее время решен ряд теоретических вопросов этого сложного и неоднозначного явления, проанализирован значительный клинический материал, произведена количественная оценка прогностических факторов, стало возможным проведение индивидуального прогнозирования исходов плановых общехирургических и онкологических операций, создана классификация видов периоперационного прогноза, изучены особенности принятия решения о возможности выполнения плановых операции [3-6].

Мы смогли добиться определенного успеха в решении этой непростой проблемы лишь на основании комплексного междисциплинарного подхода — лишь привлечение философии, математики, статистики и психологии позволило решить ряд хирургических проблем. В частности, именно такой подход помог на начальном этапе нашей работы отказаться от схоластического (не носящего никакой информационной нагрузки) понятия «риск» в пользу его всеобъемлющего философского определения [7]. Именно такой подход позволил с точки зрения теоретических (философских) позиций отметить принципиальное различие ситуаций риска, крайней необходимости и полной неопределенности, характеризующие плановую, экстренную и экспериментальную хирургию соответственно.

Одной из основных задач нашей работы явилось не регистрация и накопление описанных в

литературе многочисленных факторов операционного риска, а раскрытие их сущности, понимание внутренней связи между ними, познание законов их возникновения / развития и, соответственно, выделение из их множества самых значимых. Исследовать сущность изучаемых явлений мы смогли с помощью теоретических (аксиоматический, гипотетический, формализация, абстрагирование, обобщение, восхождение от абстрактного к конкретному, системный анализ) методов исследования. Нельзя было также обойтись без общелогических (анализ, синтез, индукция, дедукция) методов, равно как и другие приемов — наблюдение, описание, счет, измерение, сравнение. В настоящей статье мы посчитали возможным рассказать об использованных в нашей работе этих широко известных (описанных в интернете) научных методах / приемах (метод — от греч. «путь исследования, познания», «теория», «учение»).

Так, аксиоматический метод позволил нам принять без доказательств некоторые утверждения с последующим выведением из них на основании логических правил остальные знания.

Сформировав собственную гипотезу (греч. hypothesis — «основание, предположение о причине, которое вызывает данное действие»), мы надеялись продвинуться к принципиально новому знанию (вне рамок уже существующего) с иной организацией, способствующей реализации новой идеи/явления или предмета. Мы предполагали, что решение выдвинутой нами гипотезы приобретет существенные признаки новизны и оригинальности.

Метод формализации (отображение явления / предмета в знаковой форме искусственного формализованного языка — математике) и изучение его путем операций с соответствующими знаками позволил нам устранить такие недостатки естественного языка, как многозначность, неточность, неопределенность. Именно феномен формализации, без которой невозможны алгоритмизация, программирование, компьютеризация знания и процесса исследования, помог нам вместо рассуждений об объектах исследования оперировать со знаками (формулами), доказывая правильность выдвинутых гипотез.

Абстрагирование помогло мысленному выделению существенных свойств/отношений изучаемого объекта (имеющих общность с другими объектами) с отделением его второстепенных (несущественных) свойств. Определению как существенных (основных), так и любых признаков предметов / явлений данного класса способствовал метод обобщения (опирающийся на философские категории общего, особенного и единичного), на основании которого мы устанавливали общие свойства/отношения предметов и явлений.

Метод восхождения от абстрактному к конкретному помог в продвижении от поверхностного восприятия проблемы операционного риска — именно осмысление полученной информации о реальной действительности позволило нам приблизиться к пониманию глубинных, существенных связей между прогностическими операционными факторами. Этот метод научного познания позволил получить изображение главной сущности изучаемого предмета. С помощью системного метода можно было понять существенные свойства определенной совокупности материальных / идеальных объектов (системы). В системе метод изучает взаимодействие ее частей — связи как между ее компонентами, так и их связи с внешней средой. Системный метод помог постигнуть особенность их взаимодействия/поведения (когда поведение каждого элемента влияет на поведение как остальных элементов, так и образованного ими целого), что обусловливает возникновение новых свойств системы, отсутствующих у составляющих ее объектов. В то же время системный метод препятствует выявлению закономерностей, являющихся частными случаями системных связей /законов. Примененный метод системного анализа (исследование набора определенных объектов) выявил новые свойства первичной (созданной на основании данных литературы) классификации 26 факторов операционного прогноза — обнаруженные при этом их принципиально новые свойства помогли сформировать новую классификацию.

О теоретической важности классификационных исследований мы уже писали [4]. В своей работе мы исходили из чрезвычайно важного тезиса о том, что содержание классификации обусловлено той теорией, на основе которой она строится, при этом задача построения классификации объектов адекватна задаче построения теории этих объектов. Несоблюдение этого тезиса (использование классификаций, не соответствующих вышеуказанным критериям) рождает к жизни сомнительные по значимости работы, авторы которых, претендуя на серьезные научные достижения, оформляют их в качестве докторских диссертаций. В качестве примера сошлемся на устаревшую (год создания — 1964 г.), неприемлемую для настоящего времени классификацию операционного риска (проведение внепеченочных операций) у хирургических больных с циррозом печени (ЦП) — шкала Child — Turcotte — Pugh (ЧТП). Первый вариант этой шкалы содержал два количественных (уровень сывороточного билирубина и альбумина) и три качественных (асцит, энцефалопатия и неудовлетворительное состояние нутритивного статуса пациента) показателя. Авторы классификации больных с суммой баллов 5-8 относили к группе «низкого операционного риска» (группа А); с 9-11 баллами — к группе «среднего риска» (группа В); с 12-15 баллами — к группе «высокого» (С). В более поздней редакции этой классификации прогностический фактор «измененный нутритивный статус»

был эмпирически заменен на фактор «показатели протромбинового времени», также нижний уровень альбумина стал обозначаться уже на уровне 28 г/л. Была пересмотрена и балльная оценка операционного риска. Так, к группе А (низкий операционный риск) были отнесены больные с 5-6 баллами; группу В (средний операционный риск) сформировали пациенты с 7-9 баллами; группа С (высокий операционный риск) была обозначена 10-15 баллами соответственно. Учитывая сформулированные выше теоретические требования к классификации, подчеркнем, что «шкала ЧТП» позволяет производить лишь качественный прогноз (констатируя лишь тенденцию), используя при этом лишь схоластические, не носящие никакой информационной нагрузки выражения — «низкий риск», «средний риск», «высокий риск». Как представляется, эту шкалу можно использовать в неотложной хирургии как «индикатор операционного риска», в качестве ориентировочной, например, при первичном осмотре «у постели больного» и в экстренной ситуации» [8]. Недостатком «шкалы ЧТП», позволяющей лишь констатировать серьезность ситуации, является не совсем адекватный подбор ее составляюших факторов. Такой эмпирический подбор с игнорированием, например, фактора «почечная недостаточность» не позволяет у больных ЦП учитывать реальную возможность перехода печеночной недостаточности в полиорганную или, как минимум, в печеночно-почечную. Во-первых, использование качественных (а не количественных) характеристик ЦП (асцит, энцефалопатия), во-вторых, подобранные без научного обоснования пороговые значения всего трех лабораторных показателей не позволяют осуществить количественный индивидуальный прогноз у хирургического больного с сопутствующей печеночной недостаточностью, что, в свою очередь, ставит под сомнение достоверность и значимость проведенного научного исследования. Единственный выход из сложившейся ситуации видится в создании новой классификации хронических заболеваний печени (ХЗП), характеризующихся прогрессирующим течением вплоть до развития цирроза печени. В основу такой классификации можно было бы положить морфологическую ХЗП (пункционная биопсия печени) характеристику: достоверную оценку степени воспаления, фиброза, выявленной жировой инфильтрации, отложения железа, фиброза (F_1, F_2, F_3, F_4) и проч. [9].

Стремясь к построению классификации прогностических факторов операционного риска, мы исходили из постулата о том, что классификация организует как сами исследовательские операции (при построении классификации), так и имеющееся знание (при функционировании построенной классификации). Созданная классификация упорядочивает объекты исследования большого объема и большой неоднородности, является как способом выражения теории (поскольку придает ей наглядность), так и способом организации этой теории (поскольку переносит общее знание с класса объектов на любой класс объекта). При этом классификация решает задачи моделирования и заменяет в ряде наук модель [10]. Использование существенных свойств при построении классификации обусловлено также тем, что свойства, существенные для определенных объектов, оказываются поэтому общими для всех этих объектов. Мышление же, познавая существенные свойства объектов, познает тем самым их общие свойства. Общие свойства объектов являются основой их соединения в классы, подклассы. При познании существенных свойств познаются и зависимости между ними. Познание существенных свойств и зависимостей между ними выступает как законы той или иной науки. Классификации, построенные на существенных свойствах, способны отражать научные законы.

Так, была выдвинута и обоснована гипотеза существенности 26 прогностических критериев, сформировавших на начальном этапе исследования исходную для многомерного статистического анализа первичную матрицу размерами n/k+1 (где n- число строк, равное числу историй болезней, k+1 — число столбцов, равное числу факторов). Для простоты столбцы матрицы были названы объектами, строки — переменными значениями объектов, свойствами. Методически, для того, чтобы роль какого-либо критерия искусственно не завышалась, по каждому критерию было введено 10 историй болезни. Таким образом, каждый из 26 критериев был представлен 10 историями болезни — для этого из 650 историй болезни пациентов с благополучными исходами операции для построения первичной матрицы были выбраны 260. В итоге, столбцы первичной матрицы были представлены 26 критериями, строки — 260 историями болезни при соответствующем ее размере, равном — 260 х 26 (при этом истории болезни, несущие эти критерии, обозначались цифрой — «1»). Таким образом, для первичной классификации операционных прогностических критериев была представлена матрица размерами 260 х 26. В комментариях к гипотезе о значимости классификации операционных критериев, состоящей из 26 факторов, было указано, что в нее не был включен полагающимися значимыми другими авторами ряд критериев. Таковыми были «глаукома», «химиотерапия в качестве первого этапа лечения», «безболевая ишемия миокарда», «артериальная гипотензия», «миокардит», «кардиопатии», «пороки сердца». Мы убеждены, что при наличии квалифицированных анестезиологов-реаниматологов сочетанная глаукома не может повлиять на исходы хирургических операций. Наши больные предоперационной химиотерапии не получали. Пациентов

с безболевой ишемией миокарда в наших материалах было недостаточно. Коррегируемый критерий «артериальная гипотензия» не включался в матрицу потому, что в плановой хирургии (в отличие от экстренной) имеется достаточно времени для тщательной предоперационной подготовки больного, в ходе которой это состояние ликвидируется. Что касается больных с миокардитом, кардиомиопатиями и пороками сердца, то тех вариантов течения болезни, которые могли бы осложнить проводимое хирургическое лечение, в нашем материале не было. Мы также не учитывали критерий, характеризующий основные психологические типы отношения к болезни и планируемой операции.

Используемый нами аналитический метод (разложение предмета на отдельные простейшие составные элементы, детальное исследование каждого из них с целью выяснения их роли и значения внутри данного целого) позволил построить классификацию факторов операционного прогноза. Ведь, как известно, разновидностями анализа являются классификация и периодизация, при этом анализ изучает структуру явлений — он позволяет понять, как они действуют. В дальнейшем, подвергнутые анализу отдельные составные расчлененные элементы соединяются в единое целое для понимания поведения и свойства системы (синтез) — последний пытается объяснить особенность действия системы. Прибегая к анализу и синтезу как к неразрывной паре качественно отличных методов научного мышления, мы пытались решить одну из основных задач — разработать индивидуальный операционный прогноз. Мы бы не смогли на основании единичных эмпирически выведенных фактов ни сформировать обобщений или научной гипотезы, ни перейти к общему (индукция — от лат. «наведение»). При этом законы математической логики позволили нам для познания реальной действительности вывести единичное, частное из общего (дедукция). Сочетание гипотетического и дедуктивного методов позволило нам из множества выдвинутых предположений о причинах/закономерностях изучаемых явлений отобрать наиболее вероятную гипотезу и, выведя с помощью дедукции связанные с ней последствия/заключения, подвергнуть их экспериментальной проверке.

Логическая операция сравнения помогла нам на основе некоторого фиксированного признака (основания сравнения) устанавливать тождество (равенство) или различие сравниваемых объектов.

В работе мы использовали составляющие объективную основу статистических методов познания статистические закономерности, объективно существующие в массе случайных явлений и характеризующиеся специфическими взаимоотношениями между случайным и необходимым, единичным и общим, целым и его частями.

Метод аналогии (способ получения знаний о предметах/явлениях на основании того, что они имеют сходство с другими) помог при построении формулы индивидуального прогноза плановых операций. Аналогом (греч. ἀνάλογος — «*соответственный*, *соразмерный*» — «объект того же назначения, близкий по совокупности существенных признаков») предложенной нами формулы была математическая модель вероятности развития послеоперационных осложнений при операции на периферических сосудах [11]. А прототипом (греч. πρῶτος — «первый» и τύπος — «отпечаток», «оттиск»; первообраз — абстрактный образ, воплощающий множество сходных форм одного и того же объекта, наиболее репрезентативный пример понятия, фиксирующий его типичные свойства) явилось уравнение регрессии прогнозируемого индивидуального исхода оперативного лечения больных пороками сердца [12].

В ходе наблюдения (способе познания, основанном на непосредственном восприятии свойств предметов и явлений при помощи органов чувств) мы получали знания о внешних свойствах и отношениях предметов и явлений. При непосредственном описании (когда непосредственно воспринимаются и указываются признаки объекта) путем наблюдения или измерения производилась фиксация признаков исследуемого объекта. Мы использовали счет как определение количественных соотношений объектов исследования или параметров, характеризующих их свойства.

Лежащие в основе математического познания обнаруживаемые в массе случайных явлений объективно существующие закономерности/взаимоотношения между случайным и необходимым, единичным и общим, целым и его частями методы математической статистики помогли в нашей работе измерить значимость выделенных 26 прогностических критериев. Ведь, измерение (определение численного значения некоторой величины путем сравнения ее с эталоном), является одной из наиболее значимых научных процедур, при этом по мере развития медицинской науки его значение все более усиливается. Рассматривая измерение как процесс присваивания чисел или цифр, Н.Р. Кэмпбелл заложил основы репрезентативной теории измерений, согласно которой числовой результат позволяет делать существенные заключения об определенных свойствах объекта измерения. Нефизическое измерение (НИ) по Н.Р. Кэмпбеллу (цит. по [13]), свойств объектов (в нашем варианте, прогностических критериев) с помощью присваивания цифр для представления этих свойств давало возможность выявить как сходство, так и различие внутри каждой пары критериев, увидеть одно отношение сходства внутри разных пар и разные отношения сходства внутри одной пары. Складывающееся из

двух компонентов (измерительного устройства в виде понятной и достаточно удобной шкалы, используемой при выставлении баллов, и подлежащих измерению свойств операционных критериев) НИ присваивает цифровую символизацию не поддающимся физическому измерению последним, способствуя созданию их классификации. Мы поставили перед собой цель с помощью методов математической статистики построить «теоретический» мир классификации прогностических операционных критериев, ее интенсионал. А поскольку классификация является двусторонней процедурой, с помощью этих же методов можно было построить и ее «эмпирический» мир, экстенсионал.

Был использован метод сравнения как сопоставление признаков, присущих двум или нескольким объектам с установлением различий между ними или нахождение в них общего. Известно, что при моделировании (получении знаний об объекте исследования с помощью его заменителя — модели, мысленно понимаемой / представляемой в качестве аналога объекта) на основании сходства модели и моделируемого объекта выводы о ней по аналогии переносятся на этот объект. Мы пользовались идеальными (мысленными, символическими) моделями — записями, знаками, математической интерпретацией.

С помощью подсчета средних арифметических (М) операционных критериев в работе определяли частотность проявления /распространенности каждого из них — ведь частотность проявления каждого критерия является только одним основанием для того, чтобы считать данный критерий приемлемым для целей классификации. Определение вариативности каждого критерия мы проводили с целью анализа его однородности/разнородности (эффективности) — ведь, чем меньше значение дисперсии для объекта, тем с большей вероятностью можно предсказать значение этого объекта. Расчеты средних арифметических и величин стандартного отклонения прогностических критериев позволили нам навести определенный порядок между ними для создания предпосылки классификационного анализа — именно иерархизацию мы использовали для проверки классификационных гипотез. Так, метод множественного корреляционного анализа (МКА), служащий обнаружению существенных связей между прогностическими операционными факторами и результатом проведенного хирургического вмешательства, позволил нам формировать многочисленные гипотезы, подлежащие дальнейшей проверке. Анализ удовлетворительного / неудовлетворительного описания прогностических признаков с последующим использованием их в матрице для выявления связей между каждой их парой (определение силы и направленности) способствовал проверке гипотезы о приемлемости их использования для построения классификации. Выявленная положительная связь (коэффициент корреляции со знаком плюс) свидетельствовала об изменении двух показателей в одном направлении — например: «Чем больший диаметр имеет изъязвление желудка, чем ближе оно располагается к большой кривизне, тем больше данных, что речь идет о раке». При отрицательной связи (коэффициент корреляции со знаком минус) показатели изменяются в противоположном направлении — пример: «Чем больше тахикардия и гипотермия тела пациента, тем меньше шансов на благоприятный прогноз для жизни — (т. наз. «крест смерти» старых авторов)». Обнаруженные нами связи позволили предполагать, что данный критерий является существенным (может выступать в качестве классообразующего), необнаруженные связи свидетельствовали о его случайности, несущественности/неприемлимости. При построении классификации критериев операционного прогноза мы исходили из статистического постулата — «чем выше корреляция, тем сильнее связь между двумя рассматриваемыми критериями». Проверку правильности сделанного выбора мы подтверждали с помощью подсчета квадрата множественной корреляции (КМК), величина которого определяет меру связи каждого показателя с каждым другим. Результаты корреляционного анализа матрицы операционных факторов, представленные в виде текстов, а также их иерархизация (на основании величины КМК, используемой лишь для отбора критериев), представленные таблично, позволили нам считать выполненной задачу построения классификации прогностических операционных факторов.

Применяя на дальнейшей стадии нашей работы факторный и кластерный анализы, мы рассчитывали на значительное упрощение построенной классификации.

Так, проводя факторный анализ (ФА) коэффициентов корреляции, мы стремились получить информацию о характере объединения критериев в группы и выявить интегральные совокупности, влияющие на образование этих групп [14, с. 21]. Факторный анализ способствует сжатому, экономному описанию большего числа некоторых параметров меньшим числом определенных категорий («факторов»), поэтому достижение простоты описания прогностических факторов посредством этого статистического метода позволяет удовлетворить сформулированный в гносеологии и логике принцип познавательной простоты. Анализ дает возможность выбрать наиболее простую с познавательной точки зрения классификацию — поэтому результаты факторизации корреляционных матриц прогностических операционных факторов можно рассматривать в качестве классификации.

С помощью методов кластерного анализа мы надеялись сформировать иную классификацию про-

гностических критериев (отличную от таковой, полученной при ФА), рассчитывая при этом выбрать лучшую — наиболее подходящую для определения количественного прогноза в плановой хирургии. Ведь, кластерный анализ, основанный на количественной оценке сходства классифицируемых объектов, используют для определения направлений группировки признаков и улучшения качества выборок. При этом, применение кластерного анализа оправдано, когда большая часть характеристик объекта похожа на характеристики всех объектов соответствующего кластера. Ведь в ситуации, когда принадлежность к классу определяется *наибольшим* числом общих признаков (когда ни *один* из отдельно взятых признаков не определяет принадлежность к данному классу) совсем необязательно добиваться сходства по *всем* признакам [15, с. 9]. При этом, следует избегать формирования *большого* числа кластеров с целью *уменьшения* потерь информации — ведь сформированная в этом случае громоздкая классификация имеет малую практическую пользу из-за трудностей при ее использовании. В этой связи оптимальной полагается классификация с минимальным числом кластеров при условии соблюдения допустимых пределов потерь информации [16, с. 49]. Кластерный анализ на основе автоматической классификации (одно из направлений математической теории распознавания) обуславливает еще большую объективизацию полученных с помощью ФА критериев — в результате кластер — анализа формируется группа кластеров (или классов). Построенная древовидная_классификация позволяет объединять критерии в кластеры — использование при этом некой меры сходства/расстояния между ними помогает сформировывать два «дерева» по правилам «ближнего и дальнего соседа». Кластеризация методом К средних способствует формированию оптимального количества кластеров, наиболее отличающихся друг от друга — этот метод для получения наиболее значимого результата (минимизация изменчивости внутри кластеров, максимизация изменчивости между ними) позволило нам перемещать прогностические критерии из одних групп (кластеров) в другие группы. Сравнение результатов факторного (метода главных компонент) и кластерного анализов показало преимущества второго метода.

На заключительном этапе работы мы с помощью метода пошагового многомерного регрессионного анализа, проверяя эффективность созданной классификации операционных критериев, пытались создать линейную модель исходов плановых вмешательств в виде уравнения регрессии. В ходе регрессионного анализа происходит свертывание первичной информации о состоянии больного и автоматическое составление уравнение регрессии [11]. Сформированная формула позволила бы нам прогнозировать значения выходного параметра (в нашем варианте — летальный исход) в зависимости от значений признаков (прогностических факторов). Таким образом, создавая математическую модель вероятности летального исхода плановых операций, мы построили вторую матрицу, столбцы которой сформировались уже 27-ю прогностическими критериями. Мы к 26-ти использованным для построения первичной критериям добавили 27-ой — «летальный исход». Соответственно, строки матрицы были сформированы уже с учетом дополнительных 50-ти историй умерших больных — таким образом, их стало 310, при этом каждая из них оценивалась по каждому из 27 критериев. Общий размер матрицы составил 310x27. Построенная вторая матрица послужила созданию уравнения регрессии, левая часть которого была представлена прогнозируемым летальным исходом оперативного лечения для конкретного больного.

Таким образом, завершая цикл сообщений, посвященных индивидуальному прогнозированию в плановой хирургии, мы не вправе считать настоящую статью по теоретическим и общелогическим методам исследования операционного риска чисто «технической». Напротив, эта статья, как и предыдущие, подчеркивает необходимость и целесообразность использования междисциплинарного подхода в решении этой актуальной для практической хирургии проблемы.

Список литературы

1. Кузнецов Н.А., Голубева-Монаткина Н.И. Классификация критериев операционного риска // *Хирургия*. 1990; 8: 106-109.
   [Kuznetsov N.A., Golubeva-Monatkina N.I. Classification criteria for operational risk // *Khirurgiya*. 1990; 8: 106-109.]
2. Кузнецов Н.А., Голубева-Монаткина Н.И. Операционный риск: некоторые проблемы и методы анализа. *Хирургия*. 1991; 11: 93-99.
   [Kuznetsov N.A., Golubeva-Monatkina N.I. Operational risk: some problems and methods of analysis // *Khirurgiya*. 1991; 11: 93-99.]
3. Кузнецов Н.А. Плановая хирургия: операционный прогноз и принятие решения // *Сеченовский вестник*. 2014; 2: 16: 65-71.
   [Kuznetsov N.A. Elective surgery: operational forecast and decision-making // *Sechenovsky vestnik*. 2014; 2: 16: 65-71.]
4. Кузнецов Н.А. Классификационная проблема в медицине // *Сеченовский вестник*. 2014; 3; 17: 14-21.
   [Kuznetsov N.A. The classification problem in medicine // *Sechenovsky vestnik*. 2014; 3; 17: 14-21.]
5. Кузнецов Н.А. Философия прогноза в хирургии // *Сеченовский вестник*. 2014; 3; 17: 47-54.

[Kuznetsov N.A. Philosophy of prognosis in surgery // *Sechenovsky vestnik*. 2014; 3; 17: 47-54.]

6. Кузнецов Н.А. Прогнозирование в плановой хирургии // Хирургические болезни. Обследование больного. Руководство под ред. А.Ф. Черноусова. *М. «Практическая медицина»*. 2015 (в печати).
   [Kuznetsov N.A. Prognosis in elective surgery // Surgical diseases. Examination of the patient. A Guide. Ed. by A.F. Chernousov. *M. «Prakticheskaya medicina»*. 2015 (in print).
7. Альгин А.П. Риск и его роль в общественной жизни. *М.* 1989. 188 с.
   [Algin A.P. Risk and its role in public life. *M.* 1989. 188 p.]
8. Гарбузенко Д.В. Факторы риска внепеченочных абдоминальных операций у больных циррозом печени // *Хирургия*. 2013; 8: 86-92.
   [Garbuzenko D.V. Risk factors in extrahepatic abdominal surgery in patients with cirrhosis // *Khirurgiya*. 2013; 8: 86-92.]
9. Голованова Е.В. Механизмы фиброзообразования при хронических заболеваниях печени // *Consilium medicum*. 2014. 8; 16: 52-59.
   [Golovanova E.V. Mechanisms of formation of fibrosis in chronic liver diseases // *Consilium medicum*. 2014. 8; 16: 52-59.]
10. Розова С.С. Классификационная проблема в современной науке. *Новосибирск*. 1986. 224 с.
    [Rozova S.S. The classification problem in modern science. *Novosibirsk*. 1986. 224 p.]
11. Гавриленко А.В., Лисицкий Д.А. Прогнозирование результатов реконструктивных операций на сосудах нижних конечностей. *М: «МНПИ»*. 2001; 75.
    [Gavrilenko A.V., Lisitsky D.A. Predicting outcomes of reconstructive operations on vessels of lower extremities. *M. «MNPI»*. 2001; 75.
12. Шевченко Ю.Л., Шихвердиев Н.Н., Оточкин А.В. Прогнозирование в кардиохирургии. *СПб. «Питер Паблишинг»*. 1998. 208 с.
    [Shevchenko Yu.L., Shikhverdiev N.N., Otochkin A.V. Prediction in cardiac surgery. *St. Petersburg. «Peter Publishing»*. 1998. 208 p.]
13. Берка К. Измерения: Понятия, теории, проблемы. *М. «Прогресс»*. 1987. 320 с.
    [Berka K. Measurements: concepts, theories, issues. *M. «Progress»*. 1987. 320 p.]
14. Окунь Я. Факторный анализ. *М. «Статистика»*. 1974.
    [Okun Ya. Factor analysis. *M. «Statistika»*. 1974.]
15. Классификация и кластер. *М. «Мир»*. 1980; 390.
    [Classification and cluster. *M. «Mir»*. 1980; 390.]
16. Битинас Б., Паулавичус Р. Система анализа педагогических данных на ЭВМ. *Вильнюс*. 1987; 97.
    [Bitinas B., Paulavichus R. System analysis of pedagogical data on computer. *Vilnius*. 1987; 97.]

УДК 611.438

В.Э. Торбек,
д.м.н., профессор кафедры гистологии, цитологии и эмбриологии Первого МГМУ им. И.М. Сеченова

С.Л. Кузнецов,
д.м.н., профессор, заведующий кафедрой гистологии, цитологии и эмбриологии Первого МГМУ им. И.М. Сеченова

V.E. Torbek,
MD, prof. of the chair of histology, cytology and embryology of the I.M. Sechenov First MSMU

S.L. Kuznetsov,
MD, prof., head of the chair of histology, cytology and embryology of the I.M. Sechenov First MSMU

РЕТИКУЛЯРНЫЕ ЭПИТЕЛИОЦИТЫ ТИМУСА И РЕГУЛЯТОРНЫЕ Т-ЛИМФОЦИТЫ

EPITHELIAL RETICULAR CELLS OF THE THYMUS AND THE REGULATORY T-LYMPHOCYTES

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ:
Виктория Эдуардовна Торбек, профессор кафедры гистологии, цитологии и эмбриологии
Адрес: 117513, г. Москва, ул. Акад. Бакулева, д. 6
Телефон: 8 (495) 629–75–69
E-mail: aakasianenko@mail.ru
Статья поступила в редакцию: 17.12.2014
Статья принята к печати: 22.01.2015

CONTACT INFORMATION:
Viktoriya Eduardovna Torbek, prof. of the chair of histology, cytology and embryology
Address: 6 Akad. Bakulev str., Moscow, 117513
Tel.: 8 (495) 629–75–69
E-mail: aakasianenko@mail.ru
The article received: 17.12.2014
The article approved for publication: 22.01.2015

Аннотация. Статья имеет обзорный характер. Приводятся литературные данные, касающиеся важной роли ретикулярных эпителиоцитов в формировании специфического микроокружения в корковом и мозговом веществе долек тимуса. Микроокружение играет ключевую роль в процессах Т-клеточной дифференцировки. Обсуждается роль медуллярных эпителиоцитов в формировании толерантности и развитии регуляторных Т-лимфоцитов.

Annotation. The article presents a review of the literature. The article presents the published data on the role of reticular epithelial cells in the formation of specific microenvironment in the cortex and medulla of thymic lobules. Thymic microenvironment plays a key role in T-cell differentiation. Discusses the role of medullar epithelial cells in the development of regulatory T-lymphocytes and induction of tolerance.

Ключевые слова. Тимус, ретикулярные эпителиоциты, регуляторные Т-лимфоциты, толерантность.

Keywords. Thymus, reticular epithelial cells, regulatory T-cells, tolerance.

Эпителиальные клетки тимуса играют ключевую роль в процессах Т-клеточной дифференцировки, создавая различное микроокружение в корковом и мозговом веществе долек тимуса. В корковом веществе тимуса содержатся Т-клеточные прогениторы и происходит позитивная селекция CD4+CD8+тимоцитов. Мозговое вещество играет важную роль в рецессивной (негативной) селекции, в результате которой уничтожаются аутореактивные Т-лимфоциты, а также в формировании доминантной толерантности, которая обеспечивается Т-регуляторными лимфоцитами. Т-регуляторные клетки способны подавлять пролиферацию, активацию и эффекторную функцию различных иммунокомпетентных клеток на периферии. В настоящее время имеются многочисленные экспериментальные и клинические данные, свидетельствующие о важной роли Т-регуляторных клеток в развитии иммунозависимой патологии [1].

Т-регуляторные лимфоциты предупреждают развитие аутоиммунных заболеваний, аллергических реакций, реакций отторжения трансплантата, участвуют в поддержании иммунного гомеостаза в системе мать-плод. Однако, они могут играть и негативную роль в организме, подавляя противоопу-

холевый иммунитет и тем самым способствуя развитию опухолей [2].

Регуляторные супрессорные клетки были впервые охарактеризованы в 1995 г. при исследовании аутоиммунных заболеваний у мышей, а в 2001 г. были идентифицированы у человека [3].

Известны несколько вариантов регуляторных Т-клеток: естественные (природные — natural), развивающиеся в тимусе (Treg), и адаптивные (индуцированные).

Развитие Treg в тимусе происходит на стадии двойных позитивных клеток или на стадии CD4+лимфоцитов. Во время положительной селекции предшественники Treg взаимодействуют с эпителиальными клетками и экспрессируют молекулу CD25. Но наиболее специфическим внутриклеточным маркером для Treg является FOXP3. В 2003 году описан ген, локализованный в хромосоме X, FOXP3 (forkhead box 3), который контролирует развитие и функционирование Treg у мышей и человека. [2] Ген FOXP3 действует как репрессор транскрипции, выступая антагонистом другого транскрипционного фактора — NFAT (нуклеарного фактора активированных Т-лимфоцитов). Под влиянием FOXP3 наступает ингибирование активации Т-лимфоцитов. Зрелые Treg, способные вырабатывать супрессорные цитокины, мигрируют на периферию [4].

Ретикулярные эпителиоциты тимуса имеют бледное ядро, содержащее немногочисленные глыбки гетерохроматина. В области контактов протяженных отростков эпителиоцитов выявляются десмосомы. В цитоплазме клеток локализуются рибосомы, митохондрии, липидные включения, пучки тонофиламентов, вакуоли.

Эпителиальные клетки тимуса характеризуются выраженным полиморфизмом. Существует множество различных классификаций эпителиоцитов тимуса, в основу которых положены их локализация, ультраструктура, экспрессия определенных цитокератинов и другие признаки. Так, на основании ультраструктурных особенностей и локализации в дольках тимуса выделяют 6 типов эпителиальных клеток. [5] По уровню экспрессии молекул MHC II (Major histocompatibility complex — Главный комплекс гистосовместимости) и Ly5 (антигенная детерминанта эпителиоцитов коркового вещества) все эпителиальные клетки тимуса делят на 4 группы [6]. По экспрессии цитокератинов выделяют две основные популяции тимических эпителиальных клеток: цитокератин 5-14 положительные (K5+) и цитокератин 8-18 положительные (K8+) [7].

На основе иммуногистохимических исследований выделяют 4 основных типа ретикулярных эпителиоцитов: субкапсулярные, кортикальные, медуллярные и клетки тимических телец Гассаля.

Ретикулярные эпителиоциты тимуса являются основными клетками, обеспечивающими оптимальное гуморальное микроокружение, необходимое для развития иммунокомпетентных Т-лимфоцитов [8].

Биологически активными веществами в тимусе являются пептидные гормоны, короткоранговые пептидные мессенджеры (цитокины, хемокины, интегрины, молекулы адгезии и др.), биогенные амины.

В экстрактах тимуса преобладают продукты эпителиальных клеток. Это подтверждается их сходством с продуктами, выделяемыми эпителиальными клетками в культуре тканей. Ранее морфологические проявления секреторного процесса в тимусе связывали с эпителиоцитами, в цитоплазме которых имеются гранулы, сходные по ультраструктуре с гранулами пептид-секретирующих клеток [9]. В настоящее время продукцию биологически активных веществ тимусе связывают с ретикулярными эпителиоцитами, содержащими вакуоли. Имеются экспериментальные данные, свидетельствующие о том, что в вакуолях ретикулоэпителиоцитов происходит концентрация продуктов секреции. При ингибировании секреции по принципу обратной связи вакуоли расширяются, в них накапливается электронноплотный материал, миелиноподобные тельца, а иммуногистохимически гормоны перестают выявляться. Основным путем секреции биологически активных веществ является Са-зависимый экзоцитоз, стимулируемый ионами цинка [10].

Под истинными гормонами тимуса понимают пептидные субстанции, отвечающие определенным критериям: они вырабатываются преимущественно или исключительно в тимусе, участвуют в развитии Т-лимфоцитов, присутствуют в кровотоке. К истинным гормонам тимуса относят тимулин, α-тимозин, тимопоэтины I и II. Описаны некоторые биологичекие эффекты тимусных гормонов. Однако остаются нерешенными многие вопросы, касающиеся их биосинтеза и процессинга. Изучение биологических эффектов гормонов тимуса затруднено из-за отсутствия четких данных относительно их рецепторов. Судя по наличию эффектов in vitro, гормоны тимуса регулируют выработку цитокинов, нейроэндокринных факторов внутри тимуса, влияют на созревание тимоцитов.

Эпителиальные клетки тимуса способны без какой-либо активации синтезировать in vitro ряд цитокинов, основным из которых является IL-8. [11, 12] Вероятно, эта способность реализуется эпителиоцитами тимуса также in vivo. Возможно, «цитокиновая сеть» тимуса исполняет роль вектора, определяющего направление перемещения тимоцитов внутри органа в процессе их развития.

В формировании микроокружения в корковом веществе долек тимуса большое значение имеет субпопуляция ретикулярных эпителиоцитов, именуемых «клетки-няньки» (thymus nurse cells — TNC).

Эти клетки образуют многоклеточные комплексы, в которых происходят уникальные взаимодействия между тимоцитами и эпителиальными клетками.

Первоначально они характеризовались как кератинэкспрессирующие клетки, содержащие тимоциты, заключенные внутри специализированных вакуолей [13]. В последующем было установлено, что эти клетки имеют глубокие инвагинации, в которых, как в колыбели, расположены лимфоциты. Прослойки цитоплазмы TNC между лимфоцитами могут быть очень тонкими и протяженными. Ранее TNC описывали как субкапсулярные клетки. В настоящее время определена их центральная локализация внутри коры [14]. Установлено, что TNC экспрессируют на поверхности антигены MHC I и II. Экспрессия MHC II атипична для эпителиальных клеток. TNC вовлечены в процесс Т-клеточного созревания. Имеются наблюдения, свидетельствующие о проникновении макрофагов в клетки-няньки. Однако, апоптозные тимоциты внутри TNC не содержатся, они ассоциированы с макрофагами [15].

С TNC связывают продукцию нейропептидов — окситоцина и вазопрессина [16]. Таким образом, эти клетки играют важную роль в нейрогормональной регуляции внутри тимуса или во взаимодействии между продукцией нейропептидов и иммунной системой. TNC демонстрируют специфический фенотип нейроэндокринных клеток в центральном органе иммунной системы.

Медуллярные эпителиальные клетки ультраструктурно характеризуются наличием листовидных отростков. В их цитоплазме крупные вакуоли часто располагаются компактными группами. В мозговом веществе тимуса новорожденных животных выявляются эпителиальные клетки, содержащие обширные интрацитоплазматические полости, выстланные короткими микроворсинками. В полостях содержится аморфный материал различной электронной плотности [17, 18]. Такие клетки достаточно редко встречаются в тимусе крыс старше 1 мес.

Эпителиоциты, располагающиеся в области кортико-медуллярной границы, в ходе дифференцировки дают две субпопуляции клеток, участвующих в образовании тимических телец Гассаля. Клетки вытянутой уплощенной формы принимают участие в формировании кератинового ядра тельца. С округлыми клетками, имеющими в цитоплазме концентрически расположенные кератиновые филаменты (субпопуляция K5-K8+) связывают функцию синтеза аутоантигенов и презентации их тимоцитам. После включения в состав тимического тельца ядра этих клеток подвергаются специфическому процессу деградации. Они разрушаются путем экструзии в полость тельца [19].

Медуллярные эпителиальные клетки играют ключевую роль в индукции толерантности. На медуллярных эпителиоцитах экспрессируется Aire — нуклеарный протеин аутоиммунной регуляции. Такие клетки являются Aire-положительными (Aire+mTEC). Ген Aire кодирует белковый транскрипционный фактор, обеспечивающий синтез эктопических тканеспецифических белков. Медуллярные эпителиоциты (Aire+mTEC) регулируют экспрессию большого количества периферических тканевых антигенов. Эти клетки являются своеобразными «транскрипционными машинами» по производству аутоантигенов, что необходимо для обеспечения толерантности [20, 21]. Центральная толерантность формируется путем элиминации Т-лимфоцитов с аутореактивными рецепторами. Толерантность в периферических тканях достигается развитием Т-регуляторных клеток. Доминирует идея о том, что механизмы Т-клеточной толерантности обеспечиваются как медуллярными эпителиальными клетками, так и дендритными клетками, которые действуют совместно в обеспечении развития репертуара Т-клеточных рецепторов [20].

Полагают, что взаимодействия CD70 (белок, подобный фактору некроза опухолей), который экспрессируется медуллярными эпителиоцитами и дендритными клетками, с CD27 (рецептор для CD70), который экспрессируется регуляторными Т-лимфоцитами, обеспечивает выживание Treg вследствие ингибирования митохондриального апоптоза [22].

Имеются данные о том, что медуллярные эпителиоциты индуцируют или усиливают экспрессию транскрипционного фактора FOXP3. В культуре ткани выявлено, что сокультивирование эмбриональных кроветворных клеток и тимуса человека с тимическими эпителиальными клетками способствует развитию Treg. [23].

Медуллярные эпителиальные клетки характеризуются экспрессией цитокератинов 5/14, реактивностью с лектином Ulex eurapacus agglutinin1, экспрессией ряда маркеров.

Актуальными являются исследования, посвященные изучению дифференцировке ретикулярных эпителиоцитов тимуса. Большинство авторов считает, что ретикулярные эпителиоциты коркового и мозгового компартментов дифференцируются из бипотентных тимических эпителиальных прогениторов [TEPc], которые обнаруживаются как в эмбриональном, так и в постнатальном периодах развития [24, 25]. Фенотипические особенности бипотентных TEPc плохо изучены. У мышей онтогенез тимических эпителиальных клеток начинается на 9–10 день эмбриогенеза из энтодермы третьего фаренгиального кармана. Для инициации ранней дифференцировки TEPc требуется транскрипционный фактор Foxn1. Дифференцировку кортикальных и медуллярных эпителиоцитов в постнатальном

периоде не связывают с экспрессией гена Foxn1. Различия между кортикальными и медуллярными клетками на ранних стадиях органогенеза тимуса прослеживаются плохо и выявляются, в основном в постнатальном онтогенезе.

Высказывается мнение, что Aire-положительные медуллярные эпителиоциты дифференцируются из прогениторов, экспрессирующих β5t (специфическая протеосомальная субъединица) [26].

Имеются данные о том, что медуллярные эпителиоретикулоциты первоначально наделены фенотипическими свойствами, обычно ассоциируемыми с кортикальными клетками. Предполагается наличие «переходных» прогениторов, обладающих значительной пластичностью, на более поздней стадии дифференцировки бипотентной клетки [27].

Таким образом, несмотря на существенный прогресс в исследовании ретикулярных эпителиоцитов тимуса, многие вопросы остаются недостаточно изученными. Важно знать какие эпигенетические факторы способствуют детерминации (спецификации) тимических эпителиальных клеток, какие механизмы регулируют дифференцировку кортикальных и медуллярных эпителиоретикулоцитов и существуют ли в тимусе «переходные» прогениторы в постнатальном онтогенезе. Необходимы дальнейшие исследования, направленные на понимание самого главного вопроса — как мозговое вещество контролирует баланс между негативной селекцией и продукцией регуляторных Т-лимфоцитов, что в конечном итоге приводит к статусу собственной толерантности. Такие исследования являются перспективными и могут иметь большое значение для разработки вопросов клеточной иммунотерапии.

Список литературы

1. Жулай Г.А., Олейник Е.К. Регуляторные Т-лимфоциты CD4+CD25+FOXP3+. Перспективы применения в иммунотерапии // *Труды Карельского научного центра РАН*. 2012. №2. С.3-17.
   [Zhulaj G.A., Olejnik E.K. Regulatory T-lymphocytes CD4 + CD25 + FOXP3 +. Prospects for use in immunotherapy // *Trudy Karelskogo nauchnogo tsentra RAS*. 2012; 2: 3–17.]
2. Sakaguchi S., .Sakaguchi N., Asano M. Immunologic self-tolerance by activated Tcells expressing IL-2 receptor α-chains(CD25).Breakdown of a singl mechanism of self–tolerans causes various autoimmune diseases // *J. Immunol*. 1995. Vol. 155. P. 1151-1164.
3. Yang Z. Z. Ansell S. M. The role of Treg cells in the cancer immunological response // *Am. J. Immunol.* 2009. Vol. 5–1. P 17-28.
4. Shevach E. M. Mechanisms of Foxp3+ T-regulatory cell-mediated suppression // *Immuniti*. 2009. Vol 30. P. 636-645.
5. Ross M.H. Histology: a text and atlas /M.H. Ross, G.I. Kaye, P. Wojciech. Baltimor, Lippincott Williams, Wilkins. 2003. 875 p.
6. Ileana P., Zubcova I., Medvedovic M. Regeneration of the adult thymus is preceded by the expansion of K5+K8 epithelial cell progenitors and by increased expression of Trp 63, cMyc and Tcf3 transcription factors in the thymic stroma // *International Immunology*. 2008. Vol. 19, Ilssue 11. P. 1249-1260.
7. Eun N.L., Kyeong P.J., Lee J. Characterization of the expression of cytokeratins 5, 8 and 14in mouse thymic epithelial cells during thymus regeneration following acute thymic involution // *Anatomy and Cell Biology*. 2011. Vol. 44(1). P.14-24.
8. Anderson G., Takahama Y. Thymic epithelial cells: working class heroes for Tcell development and repertoire selection // *Trends Immunol*. 2012. №33. P. 256-263.
9. Singh J. The ultrastructure of epithelial reticular cells // *The thymus gland*. 1981. P. 133-150.
10. Nabarra B., Andrianarison J. Ultrastructural study of thymic reticulum 1. Epithelial component // *Thymus*. 1987. V.1. №2. P.95-121.
11. Ярилин А.А., Шарова Н.И., Дзуцев А.Х. Взаимодействие Т-лимфоцитов и эпителиальных клеток в тимусе // *Russian J. Immunol*. 1999. №4. P. 15-20.
    [Yarilin A.A., Sharova N.I., Dzutsev A.Kh. The interaction of T-lymphocytes and epithelial cells in thymus // *Russian J. Immunol*. 1999. №4. P. 15-20.
12. Yarilin A.A., Sharova N.I., Bulanova E. C., Kotchergina N.I., Mitin A.A. Hormone production by epithelial cells of human thymus in vitro // *Russian J. Immunol*. 1996. 1. P. 18-22.
13. Wekerle H., Ketelson U.P. Thymic nurse cells – Ia bearing epithelium involved in T–lymphocyte differentiation // *Nature*. 1980. 283. P.402-404.
14. Pezzano M., Samms M., Martines M., Guyden J. Questionable Thymic Nurse Cells // *Microbiology and molecular biology reviews*. 2001, V.65. № 3. P. 390-403.
15. Ezaki T., Matsuno K., Kotani M. Thymic nurse cells (TNC) in spontaneous thymoma BUF/Mna rats as a model to study their role in T-cell development // *Immunology*. 1991. V. 73. P. 151-158.
16. Geenen Y., Defresne M., Robert F., et al. The neurohormonal thymic microenvironment: immunocytochemical evidence that thymic nurse cells are neuroendocrine cells // *Neuroendocrinology*. 1988. V. 47. P. 365-368.
17. Торбек В.Э. Морфогенез тимуса. *М. Изд-во РУДН*. 1995. 114 с.
    [Torbek V.E. Morphogenesis of the thymus. *M. RUDN*. 1995. 114 p.]
18. Торбек В.Э., Юрина Н.А. Ультраструктура эпителиоцитов тимуса потомства при изменении гормонального фона в функциональной системе мать-плод // *Вестник Российского Университета дружбы народов*. Сер. «Медицина». 2000. № 2. С. 45-49.
    [Torbek V.E., Yurina N.A. The ultrastructure of thymic epithelial progeny during hormonal changes in the func-

tional system of the mother-fetus // *Vestnik RUDN*. 2000; 2: 45–49.]

19. Беловешкин А.Г. Ультраструктура кератинового ядра телец Гассаля тимуса человека // Сборник научных работ «Труды молодых ученых» БГМУ. 2011. С. 9-13.
[Beloveshkin A.G. Ultrastructure of keratin core of Hassall corpuscles of human thymus // Scientific publication «Proceedings of young scientists» of BSMU. 2011: 9-14.]
20. Anderson G, Song Baik, Cowan J., Holland A., McCarthy N., Kyoko Nakamura et al. Mechanisms of Thymus Medulla. Development and Function. // *Current Topics in Microbiology and Immunology*. 2014. V. 373. P. 19–47. Published Online: 24 April 2013.
21. Yano M, Kuroda N, Han H, Meguro-Horike M, Nishikawa Y, Kiyonari H. et al. Aire controls the differentiation program of thymic epithelial cells in the medulla for the establishment of self-tolerance // *J. Exp. Med*. 2008. V. 205. P. 2827–2838.
22. Coquet J.M. Ribot J. C.,Babala N, Middendorp S.,van der Horst G., Xiao Y., Neves J.F., Fonseca-Pereira D., Pennigton D.J., Silva-Santos B., Borst J. Epithelial and dendritic cells in the the thymic medulla promote CD4+Foxp3+ regulatory T cell development via the CD27-CD70 pathway // *J. Exp. Med*. 2013. V. 210(4). P. 715-728.
23. Донецкова А.Д., Шарова Н.И., Никонова М.Ф., Ярилин А.А. Индукция экспрессии транскрипционного фактора FOXP3 в кроветворных клетках-предшественниках и тимоцитах человека in vitro // *Иммунология*. 2010. № 5. С. 232.
[Donetskova A.D., Sharova N.I., Nikonova M.F., Yarilin A.A. Induction of the transcription factor FOXP3 expression in hematopoietic progenitor cells and human thymocytes in vitro // *Immunlolgiya*. 2010; 5: 232.]
24. Gordon J., Wilson V. A., Blair N.F., Sheridan J. et al. Functional evidens for a singl endodermal origin for the thymic epithelium // *Nat. Immunol.* 2004. 5. P. 546-553.
25. Nehls M., Kyewski B., Messerle M. et al. Two genetically separable steps in the differentiation of thymic epithelium // *Science*. 1996. V. 272. P. 886-889.
26. Ohigashi I., Zuklys S., Sakata M., Mayer C.E. et al. Aire-expressing thymic medullary epithelial cells originate from β5t-express progenitor cells // Published on line May 29, 2013.
27. Alves N., Takahama Y., Ohigashi I., Ribeiro A. et al. Serial progression of cortical and medullary thymic epithelial microenvironments // *Europ. Journal of Immunology*. 2014. v. 44. P. 16-22. Article first published on line 4 dec. 2013.

УДК 612.17.001

О.Е. Баксанский,
д.ф.н., ведущий научный сотрудник Института философии РАН, профессор кафедры теории и технологии обучения в высшей школе Первого МГМУ им. И.М. Сеченова

O.E. Baksansky,
Doctor of philosophy, leading researcher of the Institute of philosophy (RAS), prof. of the chair of theory and technology of learning in higher school of the I.M. Sechenov First MSMU

БИОИНЖЕНЕРИЯ И БИОИНФОРМАТИКА: КОНВЕРГЕНТНЫЕ ТЕХНОЛОГИИ

BIOENGINEERING AND BIOINFORMATICS: CONVERGENT TECHNOLOGIES

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ:
Олег Евгеньевич Баксанский, профессор кафедры теории и технологии обучения в высшей школе
Адрес: 119991, г. Москва, ул. Б. Пироговская, д. 2, стр. 10
Телефон: 8 (499) 248–06–29
E-mail: obucks@mail.ru
Статья поступила в редакцию: 30.11.2014
Статья принята к печати: 03.02.2015

CONTACT INFORMATION:
Oleg Evgenievich Baksansky, prof. of the chair of theory and technology of learning in higher school
Address: 2/10 B. Pirogovskaya str., Moscow, 119991
Tel.: 8 (499) 248–06–29
E-mail: obucks@mail.ru
The article received: 30.11.2014
The article approved for publication: 03.02.2015

Аннотация. Цель настоящего исследования — аналитический обзор современного понимания биоинженерии и биоинформатики и перспективы дальнейшего развития. Быстрое развитие этих областей за последние годы позволило ученым перейти от простого исследования природных биообъектов к их изменению и усовершенствованию, улучшению их полезных свойств, к созданию совершенно новых биологических объектов, не существующих в природе. Нано-, био-, инфо-, когнитивные технологии — основа развития науки и технологии будущего, перехода на принципиально новые, возобновляемые ресурсы и технологии, созданные по образцу живой природы, с использованием современных технологических достижений.

Annotation. The purpose of this study is the analytical overview of the current understanding of bioengineering and bioinformatics and prospects for further development. The rapid development of these areas in recent years has allowed scientists to go from the simple study of natural biological objects to their change and improvement, improve their beneficial properties to the creation of entirely new biological objects that do not exist in nature. Nano-, bio-, info-, cognitive technologies are the basis of the development of science and technology of the future, the transition to a fundamentally new line — renewable resources and technology, modeled on nature, using the latest technological advances.

Ключевые слова. Биоинженерия, биоинформатика, вычислительная биология, конвергентные технологии.
Keywords. Bioengineering, bioinformatics, computational biology, convergent technologies.

В современных перспективных исследованиях эксперты выделили следующие основные тенденции научно-технологического развития:

– усиление конвергенции технологий;

– усиление проникновения современных высоких технологий в различные сектора производственной сферы;

– растущее значение мультидисциплинарности научных исследований;

– усиление воздействия новых технологий на управление, стимулирующее развитие гибких сетевых структур.

В рамках каждой из этих тенденций формируются многообещающие новые технологии и области науки с точки зрения их потенциального применения в различных сферах человеческой деятельности.

Эти технологии потенциально являются ответами на глобальные вызовы и формируют новый технологический образ мира, что является предметом рассмотрения в настоящей работе.

С 2010 г. на фармацевтическом факультете Первого МГМУ им. И.М. Сеченова, помимо традиционной специальности «Фармация», подготовка ди-

пломированных специалистов осуществляется и по специальности *«Биоинженерия и биоинформатика»,* срок обучения — 5 лет**.**

Развитие биологии привело к широкому использованию совершенно новых практических подходов для решения проблем здравоохранения, для разработки принципиально новых технологий и материалов в различных отраслях.

Биоинженерия (*англ.* bioengineering) — это одно из современных направлений науки, возникшее на стыке физико-химической биологии, биофизики, генной инженерии и компьютерных технологий. Быстрое развитие этих областей за последние годы позволило ученым перейти от простого исследования природных биообъектов к их изменению и усовершенствованию, улучшению их полезных свойств, созданию совершенно новых биологических объектов, не существующих в природе. Сфера деятельности биоинженерии простирается от создания искусственных органов для компенсации сниженных или утраченных физиологических функций (биомедицинская инженерия) до разработки генетически модифицированных организмов, например, сельскохозяйственных растений и животных (генетическая инженерия). Среди задач биоинженерии — искусственные белки, выполняющие заданные функции, новые клеточные структуры, обладающие полезными свойствами, и даже целые живые организмы, сконструированные для нужд человека.

Спектр научных направлений биоинженерии довольно широк:

– молекулярное моделирование различных биологических объектов и изучение динамики макромолекул;

– структурные особенности и взаимодействие макромолекул;

– дизайн искусственных белков с заданными свойствами, а также синтез и изучение свойств таких белков;

– генетические маркеры выносливости и работоспособности человека;

– исследование внутриклеточного транспорта токсичных молекул и т. д.

*Биоинформа́тика (*или *вычисли́тельная биоло́гия)* —дисциплина, исследующая использование компьютеров для решения биологических задач. Под биоинформатикой понимают любое использование компьютеров для обработки биологической информации. На практике, иногда это определение более узкое, под ним понимают использование компьютеров для характеризации молекулярных компонентов.

Термины *биоинформатика* и *вычислительная биология* часто взаимозаменяются, хотя последний чаще указывает на разработку алгоритмов и конкретные вычислительные методы. Считается, что не все использование вычислительной биологии является биоинформатикой, например, математическое моделирование — это не биоинформатика, хотя и связана с биологическими задачами.

Биоинформатика использует методы прикладной математики, статистики и информатики. Исследования в вычислительной биологии нередко пересекаются с системной биологией. Основные усилия исследователей в этой области направлены на изучение геномов, анализ и предсказание структуры белков, анализ и предсказание взаимодействий молекул белка друг с другом и другими молекулами, а также моделирование эволюции. Биоинформатика и ее методы используются также в биохимии и биофизике. Основная линия в проектах биоинформатики — это использование математических средств для извлечения полезной информации из «шумных» или слишком объемных данных о структуре ДНК и белков, полученных экспериментально.

Современная биоинформатика — весьма молодая, бурно развивающаяся и довольно непривычная для математиков и информатиков наука. Фактически это собрание различных математических моделей и методов в помощь биологам (в основном молекулярным биологам) для решения чисто биологических задач (предсказание пространственной структуры белков, расшифровка структуры ДНК, хранение, поиск и аннотирование биологической информации и т. п.). Несмотря на наличие корня «информатика» в названии этой науки, она настолько пропитана биологией, что без довольно глубоких биологических знаний делать математику в ней нечего. В то же время область приложения математических знаний, в т. ч. и самых современных математических теорий, здесь просто необъятна.

Биоинформатика ставит своей целью анализ и систематизацию огромного объема информации о живой природе. Эта задача требует широкого применения математических методов. Анализ огромного объема информации о структуре геномов «простейших» микроорганизмов, а тем более генома человека, поиск взаимосвязей в живых организмах, изучение эволюции, поиск гомологий в ключевых признаках — решение всех этих вопросов требует создания новых математических подходов.

Достижения в этой области позволят расшифровывать структуру и функции генетического аппарата клетки и разрабатывать планы создания биологических объектов, просто сидя за компьютером. Развитие биоинформатики позволит установить взаимосвязь между структурой и функцией в генетическом аппарате клетки и разработать новые пути управления и реконструкции биологических объектов, что должно предоставить невиданные до сих пор возможности для развития медицины и новых технологий для различных отраслей народного хозяйства. Как отмечает М.С. Гельфанд, по сути, био-

информатика представляет собой несколько удобных технологий и набор конкретных задач, которые решают с их помощью [1].

Предмет биоинформатики — анализ геномов и создание модели обмена веществ. Геном — это «текст», состоящий из нескольких миллиардов «букв», их вводят в память компьютера, и можно, получая картинки, сравнивать геномы разных живых существ: человека и шимпанзе, мышки и собаки, одной и другой бактерии.

И биоинженер, и биоинформатик должны владеть математическими методами, иметь химические и биологические знания, компьютерные навыки.

Что требуется для проведения научных исследований в этих областях?

Тому, кто занимается биоинформатикой, прежде всего, нужен мощный суперкомпьютер. А биоинженерия — очень дорогая наука, и требуется дорогостоящее приборное оснащение.

Наиболее известной и наиболее эффективной областью применения биоинформатики в настоящее время является анализ геномов, тесно связанный с анализом последовательностей.

Этот раздел биоинформатики изучает нуклеотидные и белковые последовательности. В настоящее время разработаны эффективные экспериментальные методы определения нуклеотидных последовательностей. Определение нуклеотидных последовательностей стало рутинной хорошо автоматизированной процедурой.

Первый тип биоинформатической задачи — это задачи поиска в нуклеотидных последовательностях особых участков, кодирующих первичную аминокислотную последовательность белков, РНК, участков связывания с регуляторными белками и др. И это не всегда простые задачи; например, гены эукариотических организмов состоят из чередующихся «осмысленных» и «бессмысленных» фрагментов (экзонов и интронов), и расстояние между «осмысленными» фрагментами может достигать тысяч нуклеотидов.

Пусть ген найден. Что он кодирует? Зачем он нужен?

Если речь идет об участке ДНК, кодирующем белок, то с помощью весьма простой операции — трансляции с использованием известного генетического кода — можно получить аминокислотные (белковые) последовательности. Из известных на сегодня 4 273 512 белков около 94% последовательностей — это именно такие гипотетические трансляты, и больше о них ничего не известно. Скорость поступления информации с автоматических секвенаторов превышает скорость нашего понимания ее смысла!

Генетические тексты — тексты с большой долей шума; сравнивая родственные последовательности, в ряде случаев удается отфильтровать шум и выявить сигнал, например, короткую последовательность нуклеотидов, способную связываться с белком-регулятором, или аминокислотные остатки в ферменте, отвечающие за связывание субстрата. Чтобы быть уверенными в результате, специалисты в области биоинформатики используют теорию вероятности и математическую статистику.

Создание новых экспериментальных технологий ставит перед биоинформатикой целый ряд новых задач. Например, развитие масс-спектрометрии позволяет (пока в принципе) в одном эксперименте проанализировать весь набор белков, присутствующий в клетке. Для решения этой задачи необходим совместный анализ спектров масс и геномов. Открытие новых биологических явлений и механизмов также приводит к появлению новых задач. Хорошим примером служит открытие РНК-интерференции, за которую в 2006 г. присудили Нобелевскую премию по физиологии. Это открытие способствовало появлению целой серии биоинформатических работ, посвященных поиску участков связывания микро-РНК. Многие находки были затем подтверждены экспериментально.

Каждый белок, помимо своей уникальной последовательности аминокислот, из цепочки которых состоит его молекула, обладает еще и уникальным способом укладки этой цепочки в пространстве. Задачу предсказания укладки по последовательности можно, в принципе, тоже считать задачей биоинформатики, но это задача в общем виде еще слишком далека от своего решения. Поэтому структурная биоинформатика занимается анализом пространственных структур, уже определенных экспериментально.

Структур белков известно намного меньше, чем последовательностей белков. Это связано с тем, что экспериментальные процедуры для определения структуры намного сложнее, дороже, и к тому же (в отличие от секвенирования) не являются «рутинными», т. е. их результат вовсе не гарантирован. Например, большинство лекарств представляют собой химические вещества, молекулы которых способны связываться — образовывать комплексы — с молекулами тех или иных белков (как правило, в результате такого связывания белок оказывается неспособен выполнять свою природную функцию, что и обеспечивает эффект лекарства). Исследование механизма действия лекарств имеет большое практическое значение, поэтому определением структуры комплексов молекул белков с молекулами лекарств занимаются многие экспериментальные группы.

Примеры задач структурной биоинформатики:

– определение участков белковой молекулы, важных для той или иной функции данного белка;

– сравнительный анализ структур родственных белков, классификация белков на основе их пространственной структуры;

– анализ структур комплексов двух или нескольких молекул белка, комплексов молекул белка с другими молекулами; предсказание воздействия молекул химических веществ на молекулы белков;

– предсказание структуры белка по структуре белка с похожей последовательностью.

В настоящее время определены полные или почти полные последовательности геномов многих организмов. Прочтение полной нуклеотидной последовательности какого-либо генома не является самоцелью. На самом деле это является первым шагом для исследования функционирования той или иной клетки. Анализ геномов бактерий проводится для того, чтобы исследовать метаболизм бактерий и, в случае патогенных организмов, найти потенциальные мишени для лекарств. Экспериментальное определение функции только одного гена требует интенсивной работы одной лаборатории как минимум в течение нескольких месяцев. Компьютерный же анализ позволяет с известной степенью точности охарактеризовать несколько тысяч генов силами небольшой группы примерно за неделю. Разумеется, компьютерный анализ не исключает экспериментальную проверку, однако в этом случае экспериментальная работа существенно упрощается.

Компьютерный анализ геномов состоит из следующих основных элементов:

– Предсказание генов в последовательностях. При этом в некоторых случаях удается даже найти ошибки в последовательности.

– Предварительная аннотация по сходству и другим особенностям белковых последовательностей.

– Сравнительный анализ геномов.

– Исследование регуляции работы генов.

Другой класс исследований, проводимых компьютерной геномикой — полногеномный анализ и исследование эволюции. В частности, с помощью массового анализа было обнаружено, что альтернативный сплайсинг в генах человека является скорее правилом, чем исключением. Эволюционный взгляд на проблему позволяет выдвинуть гипотезу о том, что сплайсинг, в частности альтернативный сплайсинг, является эффективным механизмом для эволюции, позволяющим без значительного риска для генома перебирать варианты последовательностей.

Существует широкий спектр методов и инструментов для компьютерного анализа биологических данных. Однако важно понимать границы применимости тех или иных методов — важна четкость постановки и необходимы соответствующие контроли.

Иногда существующие программы недостаточны для решения поставленных задач: или существующие программы имеют не достаточную точность, или для интересующей исследователя биологической задачи нет подходящих средств, или появился новый тип данных. В этом случае приходится разрабатывать новые алгоритмы и программы.

Особенностями специальностей являются значительное увеличение цикла математических и естественно-научных дисциплин (математика, информатика, физика, общая и неорганическая химия, аналитическая химия, органическая химия, физическая химия) и общепрофессиональных дисциплин (ботаника, зоология, молекулярная биология, биохимия, биоинформатика, микробиология, генетика, молекулярная генетика, вирусология, клеточная биология, иммунология, цитология, эмбриология, нейробиология и др.).

На старших курсах, согласно учебным планам, будут изучаться дисциплины биотехнологического и биоинженерного профиля (генная инженерия, биоинженерия микроорганизмов, растений и животных, клонирование и трансплантация клеток, белковая инженерия, инженерная энзимология и др.), а также дисциплины, связанные с проектированием и оборудованием предприятий биотехнологической промышленности.

Кроме теоретической подготовки, большое внимание уделено практической составляющей подготовки специалистов. В учебном процессе будут активно использоваться деловые игры.

Демонстрационный материал будет представлен с помощью мультимедийной техники и видеофильмов. В помощь студентам на кафедрах созданы электронные учебники и электронные библиотеки. С помощью компьютеров будет проходить обучение, контроль и самоконтроль усвоения материала. В процессе обучения студенты будут выполнять и защищать курсовые работы, дипломные проекты и дипломные (квалификационные работы). Базой выполнения дипломных работ являются кафедры факультета и другие профильные институты.

Исследования в области биоинформатики и вычислительной молекулярной биологии проводятся в следующих областях:

– Разработка алгоритмов (распознавание генов и регуляторных сайтов, предсказание структуры РНК):
– Факультет биоинженерии и биоинформатики МГУ, Москва;
– Институт физико-химической биологии им. Белозерского МГУ, Москва;
– Институт проблем передачи информации им. Харкевича РАН, Москва;
– Институт математических проблем биологии РАН, Пущино;
– Институт цитологии и генетики СО РАН, Новосибирск;
– ГНЦ Институт генетики и селекции промышленных микроорганизмов ГосНИИГенетика, Москва;
– Аннотация генов и геномов:

– Институт проблем передачи информации им. Харкевича РАН, Москва;
– Анализ регуляторных сигналов:
– Факультет биоинженерии и биоинформатики МГУ, Москва;
– Институт проблем передачи информации им. Харкевича РАН, Москва;
– Институт цитологии и генетики СО РАН, Новосибирск;
– ГНЦ Институт генетики и селекции промышленных микроорганизмов ГосНИИГенетика, Москва;
– Транскриптомика и анализ экспрессии генов:
– Физический факультет МГУ, Москва;
– Институт общей генетики им. Вавилова РАН, Москва;
– Институт биомедицинской химии им. Ореховича РАН, Москва;
– Структура белка:
– Институт белка РАН, Пущино;
– Институт молекулярной биологии им. Энгельгардта РАН, Москва;
– Институт цитологии и генетики СО РАН, Новосибирск;
– Молекулярная динамика пептидов, белков и РНК:
– Институт физико-химической биологии им. Белозерского МГУ, Москва;
– Биологический факультет МГУ, Москва;
– Институт биоорганической химии им. Шемякина и Овчинникова РАН, Москва;
– Белок-ДНКовые взаимодействия:
– Факультет биоинженерии и биоинформатики МГУ, Москва;
– Институт физико-химической биологии им. Белозерского МГУ, Москва;
– Институт проблем передачи информации им. Харкевича РАН, Москва;
– Моделирование метаболических и регуляторных сетей:
– Институт физико-химической биологии им. Белозерского МГУ, Москва;
– Институт цитологии и генетики СО РАН, Новосибирск;
– Санкт-Петербургский государственный политехнический университет;
– Рациональное проектирование лекарств:
– Институт биомедицинской химии им. Ореховича РАН, Москва;
– Молекулярная эволюция и таксономия:
– Институт физико-химической биологии им. Белозерского МГУ, Москва;
– Институт проблем передачи информации им. Харкевича РАН, Москва;
– Институт цитологии и генетики СО РАН, Новосибирск;
– Биологический факультет МГУ, Москва;
– Институт общей генетики им. Вавилова РАН, Москва;
– Институт цитологии РАН, Санкт-Петербург;
– ГНЦ Институт генетики и селекции промышленных микроорганизмов ГосНИИГенетика, Москва;
– Институт физико-химической медицины, Москва.

Совместные исследования проводятся с группами из Германии, Франции, Великобритании, США, Испании, Италии, Швеции, Индии, Китая. Эти исследования поддерживаются двусторонними программами, координируемыми РФФИ. В прошлом ряд совместных проектов поддерживался INTAS. Попытки участия в Шестой и Седьмой рамочных программах пока были безуспешными, однако они продолжаются.

В России действуют филиалы нескольких компаний, работающих в области автоматического анализа литературных данных по белок-белковым взаимодействиям и сигнальным путям и приложения этого анализа к задаче поиска мишеней для лекарств (GeneGo, США; Ariadne Genomics, США; Biobase, Германия; Biomax, Германия), а также поиска потенциальных лекарств путем анализа взаимодействия белков и малых молекул (Algodign, США).

При этом развитие биоинженерии и биоинформатики требует применения новых исследовательских подходов, в качестве которых могут выступать конвергентные технологии.

Конвергентные технологии сегодня — это не просто новое научное направление, они представляют собой переход к новой парадигме развития науки и общества — новому качеству науки и техники, а также новому состоянию экономики и технологии. Сегодня мировая наука стоит перед необходимостью отказываться от узкой специализации и переходить к междисциплинарным исследованиям. Нано-, био-, инфо-, когнитивные технологии — основа развития науки и технологии будущего, перехода на принципиально новые, возобновляемые ресурсы и технологии, созданные по образцу живой природы, с использованием современных технологических достижений. Причем это не просто аддитивное соединение одной технологии с другой, а их конвергенция, взаимопроникновение, ориентация на единую цель. Все это требует тщательного философско-методологического осмысления.

Исследования и разработки в сфере когнитивных технологий могут быть осуществлены учеными и специалистами, владеющими, прежде всего, универсальным знанием, математической культурой и системным мышлением, а это отличительные черты и конкурентные преимущества ученых, входящих в группу российской науки. Первоначальными шагами в данном направлении могли бы стать:

– анализ методологии конвергентных технологий, включая реферирование имеющихся подходов;

– создание центра компетенции по конвергентным технологиям и определение технологического облика России в данной сфере;

– организация разработки нового класса продуктов и механизмов коммерциализации конвергентных технологий;

– разработка новых учебных программ и внедрение образовательных практик в сфере конвергентных технологий;

– разработка методологии управления инновациями и координация деятельности в сфере конвергентных технологий.

Конвергентные технологии задают новую стратегию развития цивилизации и в этом качестве нуждаются во всестороннем социально-гуманитарном осмыслении, для чего необходимо эффективно использовать имеющийся интеллектуально-кадровый потенциал, традиции фундаментальной науки и способности к производству универсального знания для создания когнитивного стандарта как одного из ключевых направлений глобального развития конвергентных технологий.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящее время в западной научной литературе закрепился термин «конвергенция технологий» или «конвергентные технологии» под которым понимается широкий круг процессов – как конвергенция отдельных областей наук, так и непосредственно технологий. При этом высказываются две диаметральные точки зрения на существо самого процесса конвергенции:

– простая междисциплинарная конвергенция на основе горизонтального влияния нанотехнологии на другие технологии;

– появление полностью новых направлений науки и технологии, которые в будущем будут развиваться по своим собственным траекториям.

Подтверждением идущих процессов конвергенции могут служить государственная стратегия финансирования новых направлений. Библиометрические исследования свидетельствуют о том, что за последние 10 лет резко возросло число публикаций в сферах «пересечения» областей конвергентных технологий.

Наибольшие ожидания эксперты связывают с развитием нанотехнологии, которая становится стержнем формирования новых отраслевых комплексов. В связи этим выделяют несколько видов кластеров:

– нанотехнология + ИКТ;

– нанобиотехнология + ИКТ;

– когнитивные науки + ИКТ;

– нанотехнология + материаловедение + ИКТ.

Развитие нанотехнологии основано на интеграции целого ряда дисциплин: химии, физики, механики, материаловедения, электроники и т.д. В краткосрочной перспективе применение нанотехнологий скажется, прежде всего, на традиционных отраслях, в долгосрочной перспективе принципиальные достижения дадут толчок к появлению новых секторов и рынков.

При этом следует обратить внимание на то, что конвергенция технологий носит взаимонаправленный характер.

Список литературы

1. Гельфанд М.С. Что может биоинформатика? // *Химия и жизнь*. 2009; 9. http://elementy.ru/lib/430895 [Gelfand M.S. What can bioinformatics? // *Khimiya i zhizn'*. 2009; 9. http://elementy.ru/lib/430895]

УДК 001–057.4:316.3

Р.В. Шурупова,
д.соц.н., к.п.н., профессор кафедры теории и технологии обучения в высшей школе, ведущий научный сотрудник НИИ социологии медицины, экономики здравоохранения и медицинского страхования Первого МГМУ им. И.М. Сеченова

Н.Е. Важеевская,
д.п.н., профессор, заведующая кафедрой теории и технологии обучения в высшей школе Первого МГМУ им. И.М. Сеченова

R.V. Shurupova,
doctor of sociological sciences, PhD (pedagogics), prof. of the chair of the theory and technology of training at the higher school, the leading researcher of the scientific Research institute of sociology of medicine, health care economics and health insurance of the I.M. Sechenov First MSMU

N.E. Vazheevskaya,
Doctor of pedagogics, prof., head of the chair of theory and technology of learning in higher school of the I.M. Sechenov First MSMU

И.И. КОСАРЕВ: ЛИЧНОСТЬ УЧЕНОГО И ПЕДАГОГА

I.I. KOSAREV: THE PERSONALITY OF A SCIENTIST AND EDUCATOR

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ:
Раиса Викторовна Шурупова, профессор кафедры теории и технологии обучения в высшей школе, ведущий научный сотрудник НИИ социологии медицины, экономики здравоохранения и медицинского страхования
Адрес: 119992, г. Москва, ул. Б. Пироговская, д. 6/18
Телефон: 8 (499) 248–06–29
E-mail: akraisa@gmail.com
Статья поступила в редакцию: 18.03.2015
Статья принята к печати: 25.03.2015

CONTACT INFORMATION:
Raisa Viktorovna Shurupova, prof. of the chair of the theory and technology of training at a higher school, the leading researcher of the scientific Research institute of sociology of medicine, health care economics and health insurance
Address: 6/18 B. Pirogovskaya str., Moscow, 119992
Tel.: 8 (499) 248–06–29
E-mail: akraisa@gmail.com
The article received: 18.03.2015
The article approved for publication: 25.03.2015

Аннотация. В статье приводятся сведения об И.И. Косареве — ученом, чье научное наследие связывается с областями истории медицины, этики, деонтологии, биоэтики, образования. Авторы предлагают вниманию читателей интересные факты из биографии академика, рассматривают этапы его становления и развития как исследователя и педагога.

Annotation. The article provides information about I.I. Kosarev — scientist, whose scientific heritage is associated with the areas of history of medicine, ethics, deontology, bioethics, education. The authors offer to readers interesting facts from the biography of academician, considering the stages of his development as a researcher and educator.

Ключевые слова. Педагогика, проблемы образования, история медицины.

Keywords. Pedagogy, problems of education, history of medicine.

Общеизвестно, что в процессе обучения большое значение придается личности педагога.

Студенты плохо знают своих преподавателей, имеют о них поверхностные представления, субъективные в оценке их как личности. Случается, что их знакомство состоится на экзамене, когда остается немного времени до расставания. Между тем судьба некоторых из них не только интересна, но и поучительна. Вот лишь один из многих примеров.

На кафедре педагогики и медицинской психологии Первого МГМУ им. И.М. Сеченова много лет работал профессор Игорь Иванович Косарев. Обычно его имя связывают с публикациями, посвященными проблемам истории медицины, этики, деонтологии, биоэтики, образования. Им написано первое в стране учебное пособие по преподаванию этики и деонтологии в медицинских вузах; проведено исследование, начинающееся изучением вопроса профориентации и профотбора при выборе медицинской профессии и кончающееся анализом 25-летней деятельности одного из выпусков I ММИ им. И.М. Сеченова (ныне Первого МГМУ им. И.М. Сеченова), издан труд «Высшее медицинское образование в СССР и за рубежом», опубликованы

оригинальные учебные пособия и методические разработки для студентов-медиков, отдельные монографии. Работы И.И. Косарева экспонировались на международной выставке «Медицина и гуманизм» (Прага,1985г.).

Немногие из студентов и коллег знают, что Игорь Иванович — выпускник Свердловского (ныне Екатеринбургского) Суворовского военного училища, в прошлом офицер. После демобилизации из Вооруженных Сил он окончил филологический факультет МГУ им. М.В. Ломоносова, лечебный факультет I ММИ им. И. М. Сеченова. Успел поработать врачом-терапевтом. Без отрыва от производства защитил кандидатскую и докторскую диссертации. Прошел путь от ассистента до профессора, академика РАЕН.

И.И. Косарев награжден 10-ю медалями, рядом академических наград, среди которых следует назвать медали К.Д. Ушинского, П.Л. Капицы, А. Швейцера. За гуманную деятельность в Эфиопии Всероссийское общество Красного Креста и Красного Полумесяца удостоило его медали Н.И. Пирогова. Вклад в науку Косарева И.И. отмечен высшей наградой РАЕН знаком (орденом) «Рыцарь науки и искусства».

И.И. Косарев — интересный собеседник. Судьба сводила его со многими замечательными людьми современности. Это маршалы Г.К. Жуков, В.И. Чуйков; литераторы Я. Смеляков, Р. Рождественский, С. Смирнов, В. Розов; актеры О. Книппер-Чехова, М. Тарханов, И. Тарханов, В. Трошин, О. Стриженов, Л. Харитонов, А. Вербицкий, М. Горюнов, А. Михайлов; ученые Э.А. Асратян, П.К. Анохин, З.В. Ермолаева, Х.Х. Планельес, Л.А. Мясников, В.А. Рахманов, Б.В. Петровский, Б.Д. Петров, В.П. Демихов, С.В. Андреев, А.С. Чечулин, А.А. Минх, Г.Л. Ратнер, А.Н. Орлов.

Кажется, о каждой из этих встреч Игорь Иванович может рассказывать много. Однако из-за скромности он почти не распространяется на эти темы. Равно, как мало кому известно, что за помощь фронту его училище удостоено личной благодарности И.В. Сталина. На средства коллектива училища был построен самолет «Юный суворовец». Его подарили одному из лучших летчиков — старшему лейтенанту Н.С. Давыдову, который сбил 11 немецких стервятников, не раз горел сам, служил под началом А.И. Покрышкина и впоследствии стал генералом.

Много лет спустя после окончания Великой Отечественной войны Игорь Иванович наряду с другими воспитанниками училища был награжден медалями «За победу над Германией в ВОВ 1941–1945гг.» и «За доблестный труд в годы ВОВ».

За минувшие десятилетия И.И. Косарев стал крупным ученым, отдельные работы которого публиковались за рубежом. Его имя внесено в реестр ведущих ученых-историков медицины и этиков, в Энциклопедию РАЕН.

И.И. Косарев — активный участник «Круглых столов», в которых задействованы аспиранты и преподаватели. С ними он делится воспоминаниями и размышлениями, когда речь заходит о перспективах развития высшей школы России.

Регулярно печатается в журналах и сборниках по проблемам подготовки и воспитания медицинских кадров. За многолетний плодотворный труд ему присвоено почетное звание «Заслуженный работник здравоохранения Российской Федерации», «Почетный работник высшего профессионального образования Российской Федерации».

Несмотря на заслуги, он остается простым в общении человеком, всегда готовым прийти на помощь коллегам и студентам. Ряд его бывших учащихся защитили кандидатские диссертации, или же они учатся в аспирантуре. Отдельные доктора наук считают Игоря Ивановича своим учителем. Часть его бывших студентов окончили вуз с золотыми медалями. И это только малая доля того, что можно сказать об И.И. Косареве.

Вызывает удивление тот факт, что, несмотря на известность в научных кругах, Игорь Иванович не является членом ни Российской Академии медицинских наук (в свое время ему заявляли, что подготовка врачебных кадров не является социальной проблемой), ни Российской Академии образования (хотя делу образования он посвятил свою жизнь). Однако это «недоразумение» его не очень огорчает, если принять во внимание, что академиками не были и более заслуженные лица. Неблаговидный момент состоит в том, что этого звания не всегда заслуженно удостоились иные, «энергичные» люди.

Эта тема удачно отражена в ряде публикаций Нобелевского лауреата В. Гинзбурга, А.А. Бодалева, Л.А. Рудкевича и других авторов.

«Отчего так бывает в жизни, что посредственности или, так сказать, проходимцы высшего пошиба, «оволшебливая» окружающих, выглядят как значительные персоны, создавшие неординарные труды, а действительные создатели чего-то совершенно нового, являющегося значительным вкладом в ценности жизни и культуры, обществом игнорируются?», — задаются вопросом А.А. Бодалев и Л.А. Рудкевич.

Встречи с такими людьми, как Игорь Иванович, запоминаются, пробуждают интеллектуальную активность. Они побуждают молодежь переосмыслить многие ценности, не ошибиться в выборе профессии, выбрать себе достойный идеал для подражания.

А это уже нравственное воспитание, во многом упущенное на сегодняшний день, как сообщается в сборнике публикаций «Образование, которое мы можем потерять» (М.: МГУ им. М.В. Ломоносова, 2002). В нем затронуты многие актуальные проблемы отечественной системы образования в контексте Болонского процесса.

Сведения о проф. И.И. Косареве, 1933 г.р.

Образование:

Среднее (св. СВУ)1944-1952 г. – серебряная медаль

среднее военное: Киевское общевойсковое училище.1952-54г. – I-ый разряд

Служба в Армии – 1954-1957 гг.

Высшее: МГУ им. Ломоносова (1956-1960) – дипломная работа «отлично», филфак.

I ММИ им. И. М. Сеченова (1958-1966), лечебный факультет

Работа:

преподавателем каф. рус. яз. – 1960-1961 гг.

врачом – 1966-1969 гг.

ассистент кафедры соцгигиены и организации здравоохранения, 1968-1980

зав. кафедры соцгигиены и организации здравоохранения ОГМИ, 1980-1981

Учёный секретарь УМО (10 лет). Секретарь парторганизации УМО – 10 лет.

Учёные степени: кандидат медицинских наук (1969), доктор педагогических наук (1990)

Все диссертации выполнены без отрыва от производства, в качестве соискателя учёной степени.

Награды: 10 правительственных медалей, из них наиболее важными являются:

медаль за победу в ВОВ

медаль за доблестный труд в ВОВ

Медаль Жукова

Медаль 30 лет российскому флоту

Другие, приравненные к датам (юбилеям).

Обладатель международной медали А. Швейцера «За особые заслуги» (ЕАЕН, 2006).

Ветеран ВОВ.

Заслуженный работник здравоохранения РФ (1998)

Ведомственные награды:

медаль Ушинского (РАО)

медаль Пирогова (за гуманитарную деятельность)

медаль Швейцера «За особые заслуги» (Европ. АЕН)

медаль РАЕН – «Рыцарь науки и искусства»

медаль П.Л. Капицы (АЕН)

медаль «Почётный работник высшего профобразования» (РАО)

Косарев И.И.- автор 20 монографий и более 300 научных статей (часть из них выполнена в соавторстве согласно субординации).

Некоторые работы изданы за рубежом (Великобритания, Эфиопия, Израиль, Чехия). Представлялись на международные конгрессы – Москва – 1973, Прага – 1985. Зарубежный опыт работы – Эфиопия (1980-1981) – и.о. профессора медицинского колледжа г. Гондэр.

Общий стаж работы свыше 50 лет.

Включен в реестр ведущих специалистов по этике и деонтологии в медицине. (См. Энциклопедические справочник г. Москвы, Риги и др.)

В составе признанных специалистов неоднократно выдвигался на Госпремию СССР и член-корреспондента РАО, а также на премию Ленинского комсомола. Регулярно пригашался на международные конгрессы, но по независящим от него причинам не ездил.

Основные направления работы Косарева И.И.

Науковедение, история медицины, профессионализм и личность, культура и образование, гуманизм и антигуманизм в медицине, организация научных исследований в системе высшего медицинского образования, сравнительная педагогика, педагогика сотрудничества, педагогическое мастерство, показатели эффективности работы высшей медицинской школы, традиции и новации в системе высшего медицинского образования. Из числа обучавшихся у него студентов ряд товарищей защитили докторские и кандидатские диссертации.

Общественная работа: целина (1956), стройотряд (Подмосковье), помощь практическому здравоохранению (Подмосковье), работа на стройке Москвы по комсомольской линии (благоустройство стадиона «Лужники», метромоста «Комсомольский проспект», организация лекций по медпросвещению, по Эрмитажу, по школам Москвы.

У И.И. Косарева хранится письмо от И.В. Сталина в период его обучения в СВУ следующего содержания:

«Город Елец Орловской обл.

Начальнику Ор. СВУ

Генерал-майору Кузьмину

Зам начальника по политической работе

Подполковнику Герасименко

Передайте воспитанникам, офицерам, преподавателям, вольнонаёмному составу и женам офицеров Ор. СВУ, собравшим 26 тысяч 96 рублей деньгами и 54 тыс.245 рублей облигациями государственных займов на строительство самолёта «Юный суворовец», мой большой привет и благодарность Красной Армии.

И. Сталин , 1944 г.»

УДК 615.32:547.9

А.И. Хусаинова,
аспирант кафедры фармакогнозии с ботаникой и основами фитотерапии Самарского государственного медицинского университета

Е.Н. Зайцева,
к.м.н., доцент кафедры фармакологии им. заслуженного деятеля науки РФ, профессора А.А. Лебедева Самарского государственного медицинского университета

А.В. Дубищев,
д.м.н., заведующий кафедрой фармакологии им. заслуженного деятеля науки РФ, профессора А.А. Лебедева Самарского государственного медицинского университета

А.В. Куркина,
д.фарм.н., доцент кафедры фармакогнозии с ботаникой и основами фитотерапии Самарского государственного медицинского университета

A.I. Khusainova,
post-graduate of the chair of pharmacognosy with botany and basics of herbal medicine of the Samara State Medical University

E.N. Zaitseva,
PhD, associate prof. of the chair of pharmacology named after Honored Scientist of Russia, prof. A.A. Lebedev of the Samara State Medical University

A.V. Dubishchev,
MD, head of the chair of pharmacology named after Honored Scientist of Russia, prof. A.A. Lebedev of the Samara State Medical University

A.V. Kurkina,
Doctor of Pharmacy, associate prof. of the chair of pharmacognosy with botany and basics of herbal medicine of the Samara State Medical University

ОБОСНОВАНИЕ ЦЕЛЕСООБРАЗНОСТИ СОЗДАНИЯ НОВОЙ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ ИЗ ЦВЕТКОВ ПИЖМЫ ОБЫКНОВЕННОЙ В РАМКАХ ХИМИКО-ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ

SUBSTANTIATION FOR THE DEVELOPMENT OF A NEW DOSAGE FORM FROM TANSY FLOWERS IN CHEMICAL AND PHARMACOLOGICAL STUDIES

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ:
Алия Ильясовна Хусаинова, аспирант кафедры фармакогнозии с ботаникой и основами фитотерапии
Адрес: 443099, г. Самара, ул. Чапаевская, д. 89
Телефон: 8 (846) 260–33–59
E-mail: alia.hi@mail.ru
Статья поступила в редакцию: 23.03.2015
Статья принята к печати: 27.03.2015

CONTACT INFORMATION:
Aliya Ilyasovna Khusainova, post-graduate of the chair of pharmacognosy with botany and basics of herbal medicine
Address: 89 Chapaevskaya str., Samara, 443099
Tel.: 8 (846) 260–33–59
E-mail: alia.hi@mail.ru
The article received: 23.03.2015
The article approved for publication: 27.03.2015

Аннотация. Проведены фармакологические и фармакогностические исследования и обоснована целесообразность создания и состав пижмы цветков сиропа, приведена технология его производства. Разработана методика качественного анализа сиропа с применением тонкослойной хроматографии, с целью определения тилиалина, являющегося доминирующим диагностичным флавоноидом. Разработана также методика количественного определения суммы флавоноидов в пересчете на цинарозид методом дифференциальной спектрофотометрии при аналитической длине волны 400 нм. Проведены фармакологические исследования по определению влияния сиропов пижмы цветков на основе фруктозы и сорбита в дозе 50 мкл/кг на экскреторную функцию почек крыс. Выявлено, что сироп пижмы цветков на фруктозе наиболее эффективно стимулирует диурез за счет канальцевого эффекта, в то время как сироп пижмы цветков на сорбите, обладая менее выраженными диуретическими свойствами, приводит к росту креатининуреза и салуреза, как за счет стимуляции клубочковой фильтрации, так и за счет угнетения канальцевой реабсорбции. Введение настойки пижмы обыкновенной в дозе 15 г/кг не вызвало гибели животных и свидетельствует о том, что исследуемый образец относится к IV классу токсичности (малоопасные вещества) в соответствии с ГОСТ 12.1.007–76.

Annotation. The pharmacological and pharmacognostical investigations were carried out. The necessity for development the composition of tansy flowers syrup was substantiated. The technology of production of tansy flowers syrup was demonstrated there. By means of thin layer chromatography the technique of qualitative analysis of syrup was developed to determine tiliolin, which is the main diagnostic flavonoid. Quantitative analysis of total content of flavonoids calculated as cynaroside was developed by the method of differential spectrophotometry at an analytical wavelength of 400 nm. The pharmacological studies were worked out to determine the impact on the excretory function of the kidneys of rats of tansy flowers syrups on the basis of fructose and sorbite at a dose of 50 μl/kg. It was revealed that tansy flowers syrup on the basis of fructose most effectively promotes diuresis due to tubular effect, while the tansy flowers syrup on the basis of sorbitol, with less expressed diuretic properties, leads to an increase in creatininuresis and saluresis, as due to the stimulation of glomerular filtration, and due to inhibition of tubular reabsorption. Administration the tansy tincture at a dose of 15 g/kg did not lead to death of animals. It proved that this medicine belongs to the class IV toxicity (low hazardous substances) according to GOST 12.1.007–76.

Ключевые слова. Tanacetum vulgare L., цветки, стандартизация, сироп, растительные диуретики.

Keywords. Tanacetum vulgare L., flowers, standardization, syrup, herbal diuretics materials.

ВВЕДЕНИЕ

Как известно, мочегонные средства широко применяются в различных отраслях медицины, таких как кардиология, урология, нефрология, реаниматология, пульмонология, эндокринология и др. Часто диуретические средства назначаются длительными курсами при ряде хронических заболеваний различных органов и систем: гипертоническая болезнь, сердечная недостаточность, гиперальдостеронизм (первичный и вторичный), подагра, сахарный диабет. Однако классические сильные диуретики обладают рядом побочных свойств, а именно вызывают обезвоживание организма и понижают содержание калия, кальция и магния в крови (фуросемид, торасемид, буфетамид, этакриновая кислота) [1, 2], поэтому их применение в коррекции указанных заболеваний ограничено.

В этой связи актуальным является разработка лекарственных препаратов растительного происхождения, обладающих более мягким диуретическим и салуретическим действием [3]. Перспективными в этом отношении могут быть препараты на основе цветков пижмы обыкновенной, применяемые в официнальной медицине в качестве желчегонного средства [4, 5]. Согласно данным ученых СамГМУ, в результате скрининговых исследований, для настоя пижмы обыкновенной выявлена диуретическая и салуретическая активность. Установлено, что внутрижелудочное введение настоя пижмы обыкновенной в дозе 50 мг/кг вызывает достоверное увеличение диуреза, салуреза и креатининуреза в опытной группе животных по сравнению с водным контролем в 4-х часовом эксперименте, $p<0,05$ [6].

Большинство классических слабых диуретиков относятся к группе калийсберегающих и имеются только в виде таблеток и капсул (амилорид, триамтерен, спиронолактон) [7], однако данные лекарственные формы не могут применяться пациентами, страдающими дисфагией и испытывающими проблемы при глотании, а также лежачими больными. Альтернативной лекарственной формой при этих состояниях могут выступать сиропы. Преимуществом сиропа, как лекарственной формы, также является удобство применения в педиатрической и гериатрической практике.

Имеются данные о разработке сиропа на основе пижмы обыкновенной [8], рекомендованного в качестве желчегонного средства. Однако состав и способ получения указанного сиропа не лишены недостатков: технология получения жидкого экстракта громоздкая (включает стадию упаривания); низкий выход целевых веществ — флавоноидов; высокое содержание токсичного компонента — туйона; нестабильность препарата (мутный раствор, дающий при хранении осадок) и наличие ароматизаторов и консервантов, которые могут привести к аллергизации.

В связи с вышесказанным, *целью* настоящих исследований явилось обоснование состава и рациональной технологии получения сиропа пижмы обыкновенной, как перспективного диуретического средства, разработка методов контроля качества и определение фармакологической активности разработанного сиропа.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследовали образцы сиропа пижмы, полученные на основе 40% настойки пижмы обыкновенной. В качестве основы для получения сиропа использованы различные углеводы — сахароза, фруктоза и сорбит. Регистрацию спектров проводили с помощью спектрофотометра «Specord 40» (Analytik Jena). Тонкослойную хроматографию (ТСХ) проводили на пластинках «Сорбфил — ПТСХ-АФ-А-УФ» в системе растворителей: хлороформ — этанол — вода (26:16:3).

Исследование влияния препаратов пижмы обыкновенной на выделительную функцию почек проводилось путем постановки хронических

фармакологических экспериментов на белых беспородных крысах обоего пола массой 180 — 220 г. Животные содержались в виварии на обычном рационе при свободном доступе к воде. Исследованию подверглись следующие препараты на основе цветков пижмы обыкновенной: сироп цветков пижмы на фруктозе и сироп цветков пижмы на сорбите — в дозе 50 мкл/кг за 4 и 24 ч эксперимента. Всего было поставлено 4 серии экспериментов, в каждой серии участвовало по 3 группы животных (абсолютный контроль (вода), относительный контроль (фруктоза/сорбит) и опыт (сироп цветков пижмы на фруктозе/сорбите)), каждая группа состояла из 10 крыс. За день до опыта животные получали внутрижелудочно водную нагрузку в объеме 3% от массы тела [9].

В день эксперимента крысам абсолютного контроля при помощи внутрижелудочного зонда вводилась 3% водная нагрузка, животным относительного контроля — раствор фруктозы/сорбита на фоне аналогичной водной нагрузки, а опытным крысам — сироп цветков пижмы на фруктозе/сорбите на фоне идентичной водной нагрузки. После этого животные помещались на 4 и 24 ч в обменные клетки для сбора мочи. У полученных образцов мочи определялся объем, регистрировалась концентрация натрия и калия методом пламенной фотометрии на ПАЖ-1, креатинина — колориметрическим методом на КФК-3. С целью получения более точных результатов исследования все показатели пересчитывались на 100 г массы тела животного [10].

Статистическая обработка полученных результатов экспериментов проводилась с применением стандартных методов вариационной статистики: расчет средней арифметической величины (M), средней ошибки средней арифметической (m) — при помощи программ Microsoft Excel 2010 «Пакет анализа» и Statistica 8.0 по критерию Манна-Уитни.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Для получения сиропа с настойкой пижмы использовали классическую схему производства сиропов, содержащих спиртовые извлечения из лекарственного растительного сырья («Сироп солодки», «Сироп алтея», «Пертуссин») [11]. Технологическая схема получения сиропа пижмы включала следующие стадии: получение настойки (экстрагирование лекарственного растительного сырья, очистка и стандартизация), приготовление вкусового сиропа (варка, фильтрование, стандартизация), смешивание промежуточных продуктов, стандартизация готового продукта.

В качестве лекарственной субстанции для получения сиропа использовали настойку пижмы обыкновенной, в качестве основы — сироп сорбита, фруктозы или сахара, в концентрации 60–64%. Оптимальным экстрагентом для получения настойки был выбран спирт этиловый 40%. Настойку получали в соотношении «сырье-экстрагент» (1:5) методом модифицированной ремацерации. Сироп готовили в соотношении «субстанция-препарат» (1:10). Использование в качестве основы фруктозы и сорбита позволяет рекомендовать применение сиропа у диабетических больных при комплексной терапии сахарного диабета. Полученные сиропы стабильны, хорошо высвобождают действующие вещества, обладают приятными органолептическими свойствами, не требуют введения дополнительных стабилизаторов, консерваторов и ароматизаторов.

Согласно современным требованиям, предъявляемым к анализу сырья и препаратов на основе ЛРС, предполагающих унификацию методов контроля качества сырья и фитопрепаратов [12], для определения качества сиропа адаптированы и метрологически аттестованы методы качественного и количественного анализа суммы флавоноидов в пижмы обыкновенной цветках [13, 14]. В соответствии с этим при разработке метода качественного анализа сиропа пижмы использовали тонкослойную хроматографию (ТСХ), с целью определения доминирующего флавоноида — тилиалина, имеющего диагностическое значение. Количественно определение суммы флавоноидов в сиропе пижмы проводили методом дифференциальной спектрофотометрии с использованием ГСО цинарозида, при длине волны 400 нм.

Результаты статистической обработки проведенных опытов показывают, что ошибка единичного определения суммы флавоноидов в сиропе пижмы на основе фруктозы, сахарозы, сорбита с доверительной вероятностью 95% составляет ±3,75%, ±3,14% и ±3,33% соответственно (табл. 1).

Таблица 1.

Метрологические характеристики методики количественного определения суммы флавоноидов в образцах препарата «Пижмы цветков сироп»

Наименование корригента	*f*	$\bar{X}$	*S*	*P*, %	*t* (*P*,*f*)	Δ*X*	*E*, %
Фруктоза	10	0,032	0,0017	95	2,23	0,0012	±3,75
Сахароза	10	0,035	0,0016	95	2,23	0,0011	±3,14
Сорбит	10	0,033	0,0016	95	2,23	0,0011	±3,33

С разработанной методикой количественного определения суммы флавоноидов в полученном сиропе пижмы обыкновенной определено количественное содержание суммы флавоноидов в ряде образцов сиропов пижмы (табл. 2).

Таблица 2.

Количественное содержание суммы флавоноидов в образцах препарата «Пижмы цветков сироп»

№ п/п	Наименование объекта	Количественное содержание суммы флавоноидов в пересчете на цинарозид, %	Количественное содержание суммы флавоноидов в пересчете, мг на г сиропа
1	Пижмы цветков сироп на фруктозе	0,032	0,32
2	Пижмы цветков сироп на сахарозе	0,035	0,35
3	Пижмы цветков сироп на сорбите	0,033	0,33

В результате проведенных фармакологических экспериментов было выявлено следующее. Однократное внутрижелудочное введение фруктозы сиропа крысам в дозе 50 мкл/кг в первые 4 ч опыта не привело к достоверным изменениям показателей экскреторной функции почек (табл. 3). Однако спустя 24 ч после введения фруктозы у животных данной группы достоверно возросли показатели диуреза на 37% и натрийуреза на 53% относительного водного контроля (табл. 4).

В то же время сироп цветков пижмы на фруктозе в дозе 50 мкл/кг в первые 4 ч эксперимента не проявил диуретических и салуретических свойств, а через 24 ч — способствовал значительному достоверному росту почечной экскреции воды на 60%, натрия на 43% и калия на 30% у животных данной группы относительного водного контроля (табл. 3 и 4).

Внутрижелудочное введение сорбитного сиропа животным привело к недостоверным изменениям показателей выделительной функции почек в первые 4 ч опытного периода (табл. 5). По окончании 24 ч данный препарат способствовал достоверному возрастанию всех исследуемых показателей почечной экскреции: воды — на 49%, натрия — на 62%, калия — на 40%, креатинина — на 25% (табл. 6).

Таблица 3.

Влияние фруктозы и сиропа пижмы на фруктозе в дозе 50 мкл/кг на экскреторную функцию почек за 4 ч эксперимента (M±m, n=10)

Контроль/опыт	Диурез, мл/сут	Натрийурез, мкмоль/сут	Калийурез, мкмоль/сут	Креатинин-урез, мг/сут
Контроль 1 (вода)	2,15±0,11	116,13±7,78	77,86±7,63	1,13±0,16
Контроль 2 (фруктоза)	2,39±0,18	146,36±16,30	84,98±8,78	1,05±0,17
Сироп пижмы на фруктозе	2,06±0,13	122,03±12,71	91,31±13,49	115,±0,10

Таблица 4.

Влияние фруктозы и сиропа пижмы на фруктозе в дозе 50 мкл/кг на экскреторную функцию почек за 24 ч эксперимента (M±m, n=10)

Контроль / опыт	Диурез, мл/сут	Натрийурез, мкмоль/сут	Калийурез, мкмоль/сут	Креатинин-урез, мг/сут
Контроль 1 (вода)	2,09±0,10	300,35±14,32	164,52±11,36	2,97±0,26
Контроль 2 (фруктоза)	2,87±0,17*	460,66±29,05*	209,59±24,34	3,47±0,28
Сироп пижмы на фруктозе	3,34±0,15*	429,59±15,02*	213,70±16,62*	3,60±0,22

Примечание: здесь и в табл. 6 *- $p<0,05$ — достоверность отличия показателей по отношению к водному контролю

Таблица 5.

Влияние сорбита и сиропа пижмы на сорбите в дозе 50 мкл/кг на экскреторную функцию почек за 4 ч эксперимента (M±m, n=10)

Контроль/опыт	Диурез, мл/сут	Натрийурез, мкмоль/сут	Калийурез, мкмоль/сут	Креатинин-урез, мг/сут
Контроль 1 (вода)	2,15±0,14	141,15±8,46	70,47±5,53	0,98±0,09
Контроль 2 (сорбит)	1,88±0,03	154,68±7,99	71,61±6,03	0,95±0,06
Сироп пижмы на сорбите	1,76±0,15	150,48±15,49	84,28±8,21	1,02±0,11

Таблица 6.

Влияние сорбита и сиропа пижмы на сорбите в дозе 50 мкл/кг на экскреторную функцию почек за 24 ч эксперимента (M±m, n=10)

Контроль/опыт	Диурез, мл/сут	Натрийурез, мкмоль/сут	Калийурез, мкмоль/сут	Креатинин-урез, мг/сут
Контроль 1 (вода)	2,50±0,09	347,57±24,7	185,14±20,84	3,50±0,21
Контроль 2 (сорбит)	3,72±0,16*	562,59±43,62*	259,45±26,72*	4,38±0,33*
Сироп пижмы на сорбите	3,22±0,14*	476,35±40,54*	261,18±23,24*	4,55±0,31*

Сироп пижмы цветков на сорбите в дозе 50 мкл/кг при однократном введении за 4 ч эксперимента не вызвал достоверных изменений исследуемых показателей почечной экскреции (табл. 5). Спустя 24 ч опыта сироп пижмы цветков на сорбите привел к достоверному возрастанию диуреза — на 29%, натрийуреза — на 37%, калийуреза — на 41% и креатининуреза — на 30% в данной группе животных относительно водного контроля (табл. 6).

Следовательно, среди изученных препаратов наиболее эффективно стимулирует диурез и салурез сироп пижмы цветков на основе фруктозы исключительно за счет снижения канальцевой реабсорбции. В то же время сироп пижмы цветков на сорбите уступая по силе диуретического действия сиропу пижмы цветков на фруктозе, обладает наряду с салуретическими креатининуретическими свойствами, что свидетельствует о стимуляции клубочковой фильтрации и угнетении канальцевой реабсорбции в почках.

Важно отметить, что создание новых лекарственных препаратов обязательным образом должно быть сопряжено с изучением вопросов безопасности их применения. С этой целью было проведено исследование острой токсичности настойки пижмы обыкновенной (экстрагент — спирт этиловый 40%, соотношение сырье: экстрагент 1:5, способ получения — модифицированная ремацерация).

Опыты по изучению острой токсичности настойки пижмы проводили на 30 белых беспородных половозрелых крысах-самцах массой 200–220 г. Животные были разделены на три группы по 10 крыс в каждой. Первая группа животных получала однократно внутрижелудочно настойку пижмы в дозе 15 г/кг на фоне 3% водной нагрузки, вторая группа — спирт этиловый 40% на фоне 3% водной нагрузки, а третья группа — воду в аналогичном объеме. В первый день животные находились под непрерывным наблюдением. Общая продолжительность эксперимента составила 14 сут. В ходе исследования летальных случаев зарегистрировано не было. За все время наблюдения нарушений в поведенческой активности крыс контрольных групп и опытной группы зарегистрировано не было. Изучение массы тела грызунов всех групп в динамике отличий не выявили.

ВЫВОДЫ

В рамках фитохимических исследований были разработаны состав и технология получения данного препарата, а также методика качественного анализа сиропа с применением ТСХ и методика количественного определения суммы флавоноидов методом дифференциальной спектрофотометрии с использованием ГСО цинарозида.

В результате фармакологических исследований установлено, что сироп пижмы цветков на фруктозе наиболее эффективно стимулирует диурез исключительно за счет канальцевого эффекта. В свою очередь, сироп пижмы цветков на сорбите, обладая менее выраженными диуретическими свойствами, приводит к росту креатининуреза и салуреза, а, следовательно, росту клубочковой фильтрации и угнетению канальцевой реабсорбции.

Введение настойки пижмы обыкновенной в дозе 15 г/кг не вызвало гибели животных, на основании этого можно сделать вывод о том, что исследуемый образец относится к IV классу токсичности (малоопасные вещества) в соответствии с ГОСТ 12.1.007–76.

Таким образом, в результате исследования всесторонне была обоснована целесообразность создания лекарственного препарата «Пижмы цветков сироп».

Список литературы

1. Кукес В.Г. Клиническая фармакология. *М. «ГЭОТАР-Медиа»*. 2006. 944 с.
   [Kukes V.G. Clinical pharmacology. *M. «GEOTAR-Media»*. 2006. 944 p.]
2. Машковский М.Д. Лекарственные средства. Изд. 16-е, перераб., испр. и доп. *М. «Новая Волна»*. 2012. 1216 с.
   [Mashkovsky M.D. Medicinal product. Ed. 6-e, Rev., Corr. and supplementary. *M. «Novaya Volna»*. 2012. 1216 p.]
3. Зайцева Е.Н., Дубищев А.В., Куркин В.А., Зимина Л.Н. Лекарственное средство, обладающее мочегонной активностью: патент РФ на изобретение № 2485946. 2013. Бюл. № 18. 5 с.
   [Zaitseva E.N., Dubischev A.V., Kurkin V.A., Zimina L.N. Drug with diuretic activity: RF patent for invention № 2485946. 2013. Bull. № 18. 5 p.]

4. Муравьева Д.А., Самылина И.А., Яковлев Г.П. Фармакогнозия: Учебник. 4-е изд., перераб. и доп. *М. «Медицина»*. 2002. 656 с.
[Muravjeva D.A., Samylina I.A., Jakovlev G.P. Pharmacognosy: Textbook. 4th ed., Rev. and add. *M. «Medicina»*. 2002. 656 p.]
5. Куркин В.А. Фармакогнозия: Учебник для студентов фармацевтических вузов (факультетов). 2-е изд., перераб. и доп. *Самара*: ООО «Офорт»; ГОУ ВПО «СамГМУ Росздрава», 2007. 1239 с.
[Kurkin V.A. Pharmacognosy: Textbook for students of pharmaceutical Universities (departments). 2nd ed., Rev. and supplementary. *Samara*: OOO «Ofort»; GOU VPO «SamGMU Roszdrava». 2007. 1239 p.]
6. Зайцева Е.Н., Куркина А.В., Куркин В.А., Правдивцева О.Е., Дубищев А.В. Сравнительное изучение диуретической активности водных извлечений лекарственных растений, содержащих флавоноиды // *Фармация*. 2013. № 7. С. 33-35.
[Zaitseva E.N., Kurkina A.V., Kurkin V.A., Pravdivtseva O.E., Dubischev A.V. A comparative study of the diuretic activity of aqueous extracts of medicinal plants containing flavonoids // *Farmatsiya*. 2013; 7: 33-35.]
7. Государственный реестр лекарственных средств [Электронный ресурс]. — Электрон. дан. — 2011. — Режим доступа: http://grls.rosminzdrav.ru/grls.aspx — Загл. с экрана.
[The state register of medicines [Electronic resource]. An electronic dates. — 2011. — Mode of access: http://grls.rosminzdrav.ru/grls.aspx — Title from the screen.]
8. Якусевич Р.В. Разработка состава, технологии и норм качества корригированной лекарственной формы — сиропа на основе пижмы обыкновенной (*Tanacetum vulgare* L.). Автореф. дис. ... канд. фармац. наук. *Пятигорск*. 2013. 23 с.
[Jakusevich R.V. Elaboration the formulation, technology and quality standards of corrected dosage forms — tansy's syrup (*Tanacetum vulgare* L.). Abstract of thesis of PhD of farmacy. *Pyatigorsk*. 2013. 23 p.]
9. Зайцева Е.Н., Зайцев А.Р., Дубищев А.В. Устройство для введения водной нагрузки лабораторным животным: патент РФ на ПМ № 115651. 2012. Бюл. № 13. 2 с.
[Zaitseva E.N., Zaitsev A.R., Dubishhev A.V. Device for introducing water load to laboratory animals: RF patent for UM № 115651. 2012. Bull. № 13. 2 p.]
10. Зайцева Е.Н., Куркин В.А., Дубищев А.В., Правдивцева О.Е., Зимина Л.Н. Препараты на основе травы зверобоя как средства коррекции экскреторной функции почек // *Известия Самарского научного центра РАН*. 2011. Т. 13. № 1(8). С. 1999-2002.
[Zaitseva E.N., Kurkin V.A., Dubischhev A.V., Pravdivtseva O.E., Zimina L.N. Medicines based on herbs St. John's wort as a drugs for correction of excretory kidney function // *Izvestiya Samarskogo nauchnogo tsentra RAN*. 2011. Vol. 13: 1(8): 1999-2002.]
11. Чуешов В.И., Чернов М.Ю., Хохлова Л.М. Промышленная технология лекарств: Учебник для вузов: в 2-х т., *Х.: МТК-Книга; Издательство НФАУ*, 2002. Т. 2. 716 с.
[Chueshov V.I., Chernov M.Ju., Khokhlova L.M. Industrial technology of drugs: textbook for high schools: in 2 so, *H.: MTK-Kniga; Izdatelstvo NFAU*. 2002. Vol. 2. 716 p.]
12. Самылина И.А. Проблемы стандартизации лекарственного растительного сырья и лекарственных растительных средств // Тезисы 1-го Международного научного конгресса «Традиционная медицина и питание: теоретические и практические аспекты: материалы». *М.* 1994. С. 203.
[Samylina I.A. Problems of standardization of medicinal plants and phytopharmaceuticals // Abstracts of the 1st International scientific Congress «Traditional medicine and food: theoretical and practical aspects: materials». *M.*1994: 203.]
13. Куркина А.В., Хусаинова А.И. Методика определения суммы флавоноидов в цветках пижмы // *Фармация*. 2010. Т. 58. № 3. С. 21-24.
[Kurkina A.V., Khusainova A.I. Method of determination the total content of flavonoids in tansy's flowers // *Farmatsiya*. 2010. Vol. 58. 3: 21-24.]
14. Куркина А.В., Хусаинова А.И. Совершенствование стандартизации цветков пижмы обыкновенной // Материалы XI международной конференции «Медико-социальная экология личности: состояние и перспективы». *Минск*. 2013. С. 55-57.
[Kurkina A.V., Khusainova A.I. Improving the standardization of tansy's flowers // Materials of XI international conference «Medical and social ecology of personality: status and prospects». *Minsk*. 2013: 55-57.]

ПЕРЕЧЕНЬ СТАТЕЙ, ОПУБЛИКОВАННЫХ В ЖУРНАЛЕ «СЕЧЕНОВСКИЙ ВЕСТНИК» В 2014 ГОДУ

	№	Стр.
Александрова О.Ю., Кузнецова Ю.Е. Экспертиза негативных последствий (неблагоприятных исходов) в медицинской практике на основе общих методических подходов, используемых при производстве судебно-медицинских экспертиз	3	34–39
Андриуца Н.С. Влияние психоэмоционального стресса на показатели саморегуляции восприятия информации	4	48–53
Баксанский О.Е. Конвергенция как фундаментальный принцип науки и философии образования XXI века	4	75–84
Беленков Ю.Н., Привалова Е.В., Щендрыгина А.А., Чекнева И.С., Емельянова Т.В. Нарушения микроциркуляции у больных ишемической болезнью сердца и сахарным диабетом 2 типа	4	27–33
Белов Ю.В., Комаров Р.Н., Винокуров И.А. Предоперационная подготовка пациентов к операциям при аневризмах аорты	1	63–69
Брико Н.И. Преподавание эпидемиологии в первом МГМУ им. И.М. Сеченова: прошлое, настоящее и будущее	4	68–74
Витебская А.В. Эндокринологические аспекты синдрома Дауна	1	75–78
Геппе Н.А., Малахов А.Б., Волков И.К., Дронов И.А. Дискуссионные вопросы внебольничной пневмонии у детей	1	79–83
Геппе Н.А., Шаталина С.И., Крылова Н.А., Малышев В.С. Физиотерапевтическое лечение детей с обструктивным бронхитом и затяжным кашлем	2	49–53
Глыбочко П.В., Аляев Ю.Г., Кондрашин С.А., Сорокин Н.И., Шпоть Е.В., Мартиросян Г.А. Опыт применения радиочастотной абляции в лечении почечно-клеточного рака	2	5–15
Драпкина О.М., Дадаева В.А. Влияние депрессии на качество жизни у больных с хронической сердечной недостаточностью	2	38–41
Драпкина О.М., Корнеева О.Н., Деева Т.А. Эпикардиальный жир как новый ранний маркер сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени	2	32–37
Ищенко А.И., Александров Л.С., Горбенко О.Ю., Чушков Ю.В., Будникова К.А. Оптимизированный подход к хирургической коррекции и профилактике генитального пролапса у женщин	2	72–77
Ищенко А.И., Александров Л.С., Чушков Ю.В., Бахвалова А.А., Ищенко А.А., Раппопорт Л.М., Цариченко Д.Г., Безруков Е.А. Поражение органов мочевой системы при инфильтративных формах эндометриоза	2	23–31
Кавалерский Г.М., Середа А.П. Деформация Хаглунда. Историческая справка и систематический обзор литературы	1	30–39
Киселев А.С. История и современность в подготовке квалифицированных медицинских кадров для оказания высокотехнологичной медицинской помощи (обзор)	3	59–66
Киселев А.С. Краткая история зарождения клинической специальности «Акушерство и гинекология» (обзор)	3	22–28
Киселев А.С. Краткая история формирования ряда областей медицинской науки и видов высокотехнологичной медицинской помощи для взрослых пациентов (обзор)	4	4–14
Киселев А.С. Социальные особенности персонифицированной медицины в области профилактики семейных аномалий развития плода (обзор мирового опыта)	1	15–29
Косарев И.И., Емелин И.А. Об образовании и воспитании	4	85–88
Косарев И.И., Шурупова Р.В. Кто должен обучать студентов	1	100–102
Кудрявцева А.В., Короткова Т.Н. Факторы риска прогрессирующего течения атопического дерматита у детей	1	90–94
Кузнецов Н.А. Классификационная проблема в медицине	3	14–21
Кузнецов Н.А. Плановая хирургия: операционный прогноз и принятие решения	2	65–71
Кузнецов Н.А. Философия прогноза в хирургии	3	47–54
Лещинский С.П. Генетически детерминированные заболевания, ассоциированные с повышенным риском развития внезапной сердечной смерти: вопросы этиологии, диагностики и лечения	4	34–40
Литвицкий П.Ф., Нуралиева Н.Ф., Сергеева С.П. Патофизиологическая значимость стрессовой гипергликемии у пациентов с ишемическим инсультом	1	47–54
Лихтерман Б.Л. Становление медицинской специальности (на примере нейрохирургии). Часть III. Институциональный фактор	1	95–99

	№	Стр.
Лыскина Г.А., Ширинская О.Г. Современный взгляд на диагностику и лечение слизисто-кожного лимфонодулярного синдрома (синдрома Кавасаки)	1	84–89
Мадреймов А.К. Современные аспекты и актуальные проблемы службы экстренной медицины республики Каракалпакстан на догоспитальном этапе при реформировании системы здравоохранения Узбекистана	3	40–46
Мелешкина А.В., Чебышева С.Н. К вопросам безопасности применения нестероидных противовоспалительных препаратов в практике детского ревматолога: возможности локальной терапии	2	54–58
Мельниченко П.И., Прохоров Н.И., Архангельский В.И. Старейшей в России кафедре гигиены 130 лет	3	4–7
Миланов Н.О., Адамян Р.Т., Старцева О.И., Истранов А.Л. Современные тенденции в пластической реконструктивной хирургии урогенитальной области	2	16–22
Милованова Л.Ю., Милованова С.Ю., Крюкова Д.В., Моисеев С.В., Козловская Л.В. Значение сывороточных уровней белка Клото (Klotho) и фактора роста фибробластов-23 (FGF-23) как ранних диагностических маркеров хронического почечного повреждения	2	78–83
Напалков Д.А., Соколова А.А. Рациональный подход к выбору антикоагулянтной терапии для профилактики инсультов у пациентов с фибрилляцией предсердий неклапанной этиологии	1	55–62
Николенко В.Н., Вялков А.И., Мартынчик С.А., Глухова Е.А. О проблемах формирования университетов мирового уровня и рейтингах позиционирования	1	5–14
Озерская И.В., Геппе Н.А., Малявина У.С., Чакроборти Г. Особенности мукоцилиарной системы респираторного тракта у детей с бронхиальной астмой и аллергическим ринитом	1	70–74
Омарова Л.А., Т.Р. Омаров Т.Р. Дисбактериоз кишечника как побочный эффект антихеликобактерной терапии	3	55–58
Помелова Л.А., Шевелев И.И., Важеевская Н.Е., Шурупова Р.В. И.М. Сеченов: профессиональная деятельность и личностные качества ученого (к 185-летнему юбилею выдающегося русского физиолога)	4	15–19
Решетников В.А., Несвижский Ю.В., Касимовская Н.А. Вклад Н.А. Семашко в развитие медицинской профилактики в России (к 140-летию со дня рождения)	3	29–33
Сахаров В.Н., Литвицкий П.Ф. Возможности управления процессом перепрограммирования фенотипа макрофагов	4	89–96
Смердин С.В., Цыбульская Ю.А., Шутихина И.В., Ставицкий Р.В., Лебеденко И.М., Коков Л.С., Селюкова Н.В. Поиск персонифицированного подхода в диагностике пациентов с туберкулезным спондилитом	4	41–47
Сокол А.Ф., Шурупова Р.В. Рациональная селекция и преобразование информации — путь к оптимизации диагностики в обучающем процессе и клинической практике	3	67–71
Табеева Г.Р. Фибромиалгия	1	40–46
Терновая Е.С., Волель Б.А., Сыркина Е.А., Ардзинба И.Б. Расстройства личности и сердечно-сосудистые заболевания (на модели кардиоперсонифицированных синдромов)	2	42–48
Тихонова Д.В. Течение дифиллоботриоза у ребенка раннего возраста	4	65–67
Тумольская Н.И. Роль лямблий в патологии человека	4	54–64
Тутельян В.А., Суханов Б.П., Керимова М.Г., Елизарова Е.В. Оптимизация питания россиян — путь к здоровью и повышению качества жизни	3	8–13
Хачатурян М.А., Ершов Ю.А. Эффективная детоксикация плазмы крови методом пенного барботажа	2	84–88
Чебышева С.Н., Мелешкина А.В., Жолобова Е.С., Геппе Н.А. Особенности клиники и течения псориатического артрита у детей	2	59–64
Шведавченко А.И., Кудряшова В.А., Оганесян М.В. Анатомия брюшины: теоретические проблемы в прикладном аспекте	4	20–23
Шведавченко А.И., Сапин М.Р., Бочаров В.Я. Д.Н. Зернов: жизнь для науки	4	24–26
Материалы научного совета НИИ фармации «Достижения и перспективы молодых ученых НИИ фармации»	2	89–103
Материалы II-й научно-практической конференции «Современные аспекты использования растительного сырья и сырья природного происхождения в медицине» (тезисы докладов)	1	103–147
Материалы V-й научно-практической конференции «Актуальные проблемы оценки безопасности лекарственных средств»	2	104–120
Рецензия на кн.: Зильбер А.П.. Креативность медицинского образования. Петрозаводск. Изд-во ПетрГУ, 2014. 128 с.	4	97–98

Требования к рукописям, представляемым для публикации в журнале «СЕЧЕНОВСКИЙ ВЕСТНИК»

В научно-практическом журнале «Сеченовский вестник» публикуются теоретические и обзорные статьи, отражающие важнейшие достижения медицинской и фармацевтической науки, результаты оригинальных клинических и экспериментальных исследований, информация о работе научных форумов, мемориальные и иные материалы.

- Материалы представляются в печатном и электронном виде в формате .DOC или .RTF. Текст статей печатается на одной стороне листа А4 шрифтом Times New Roman 12 кегля с 1,5 интервалом между строками и абзацным отступом (5 пунктов), выравниванием по ширине. Поля: левое, верхнее и нижнее по 30 мм, правое — 15 мм.
- Общий объем рукописи не должен превышать 15 страниц, число таблиц или рисунков — не более 5, объем кратких и иных сообщений — не более 3 страниц и содержать не более 1 иллюстрации. Не допускается дублирование информации в тексте, таблицах и рисунках.
- Страницы нумеруются внизу справа. Аббревиатуры следует расшифровывать по мере их появления в основном тексте и не вводить в название статьи и резюме.
- Таблицы и рисунки в вертикальном виде должны быть встроены в текст и отмечены соответствующим номером. В подписях к микрофотографиям указываются увеличение объектива и окуляра, метод окраски и импрегнации.
- Формулы должны быть созданы с использованием компонента Microsoft Equation или в виде четких картинок.

ОБРАЗЕЦ:

УДК 614.2:616-08

ОСНОВНЫЕ ПОЛОЖЕНИЯ НОВОГО ЗАКОНОДАТЕЛЬСТВА, РЕГЛАМЕНТИРУЮЩЕГО КОНТРОЛЬ КАЧЕСТВА И БЕЗОПАСНОСТИ МЕДИЦИНСКОЙ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ ПРИ ОКАЗАНИИ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ ЛИЦАМ С ИНФЕКЦИОННЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ, ПРЕДСТАВЛЯЮЩИМИ ОПАСНОСТЬ ДЛЯ ОКРУЖАЮЩИХ

Александрова О.Ю., Боговская Е.А.
ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова, г. Москва

1. УДК на основании ключевых слов.
2. Название статьи на русском и английском языках, напечатанное заглавными буквами без разрядки и выделения полужирным шрифтом.
3. Аннотация на русском и английском языках (каждая – 200–250 слов).
4. Ключевые слова на русском и английском языках (не более 5).
5. Текст статьи должен включать:
   – введение;
   – актуальность;
   – обоснование;
   – цель работы;
   – материал и методику исследования;

– результаты исследования;

– обсуждение;

– заключение.

Экспериментальные и клинические оригинальные статьи должны содержать описание методов статистического анализа и критериев проверки гипотез. Теоретические и обзорные статьи могут иметь подразделы в соответствии с замыслом авторов.

6. Список литературы — не более 15 источников для оригинальных статей и не более 50 для обзорных работ. Список литературы формируется в порядке упоминания источников в тексте, номера ссылок в тексте выделяются квадратными скобками.

ПРИМЕРЫ ОФОРМЛЕНИЯ:

Петрова П.П. Название статьи // Название журнала. 1994; 26(1): 15-24.
Петров П.П. Название книги. *М. Наука.* 1990. 230 с.

Если источник имеет до 4-х авторов, в списке литературы указываются все фамилии, более 4-х авторов — только первые три фамилии, далее указывается «и др.». Место издания выделяется курсивом.

7. На отдельной странице помещают следующие сведения о всех авторах:

1) фамилия, имя, отчество (полностью на русском и английском языках);

2) ученая степень и звание;

3) основное место работы или учебы без аббревиатур и должность:

4) полный почтовый (с индексом) и электронный адреса автора, номера телефона и факса.

Следует обязательно указать автора, с которым редакция может вести переписку.

Материалы принимаются в редакцию вместе с сопроводительным письмом — направлением от организации, в которой выполнялось исследование. Статья должна быть подписана всеми авторами. Первая страница рукописи должна иметь визу руководителя подразделения.

Необходимо предоставить источники финансирования создания рукописи и предшествующего ей исследования: организации-работодатели, коммерческая заинтересованность тех или иных юридических и/или физических лиц, объекты патентного или других видов прав (кроме авторского).

Для аспирантов, докторантов и соискателей ученой степени необходимо предоставление рецензии от доктора наук по специальности и рекомендации научного руководителя.

Авторы несут полную ответственность за достоверность и научное содержание представляемых в редакцию материалов, в том числе наличия в них информации, нарушающей нормы международного авторского, патентного или иных видов прав каких-либо физических или юридических лиц. Кроме того, подписи авторов гарантируют, что экспериментальные и клинические исследования были выполнены в соответствии с международными этическими нормами научных исследований.

Статьи подвергаются научному рецензированию, по результатам которого принимается решение о целесообразности опубликования работы. Отклоненные статьи не возвращаются и повторно не рассматриваются. Не допускается параллельное представление статей в иные журналы или направление в журнал уже опубликованных работ.

Редакция имеет право на научное и литературное редактирование статьи и/или возвращение статьи автору для исправления выявленных дефектов. Датой поступления статьи в журнал считается день получения редакцией окончательного варианта текста.

Редакция не рассматривает статьи, не отвечающие изложенным требованиям, описание результатов незаконченных исследований без определенных выводов и работы описательного характера.